

СОЮЗ ПЕДИАТРОВ РОССИИ
ФГАУ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ МИНЗДРАВА РОССИИ
ГОУ ВПО ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
им. И.М. СЕЧЕНОВА МИНЗДРАВА РОССИИ

**КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ДЛЯ ПЕДИАТРОВ**

**РЕВМАТИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ
У ДЕТЕЙ**

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

—  —



Москва
ПедиатрЪ
2016

УДК 616-002.77-053.2(035.3)
ББК 57.335.5я81
Р32

Ревматические болезни у детей : клинич. рекомендации для педиатров /
Р32 Союз педиатров России, ФГАУ Науч. центр здоровья детей Минздрава России,
ГОУ ВПО Первый Московский гос. мед. ун-т им. И. М. Сеченова Минздрава России;
[под ред. А. А. Баранова, Е. И. Алексеевой]. — М. : ПедиатрЪ, 2016. — 144 с.

ISBN 978-5-906332-71-4

Клинические рекомендации подготовлены при активном участии сотрудников двух крупнейших образовательных научно-исследовательских учреждений — Научного центра здоровья детей и Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Авторы обобщили мировой и собственный многолетний клинический опыт, представили современные данные об этиологии, патогенезе, диагностике и лечении ревматических болезней у детей.

Издание предназначено педиатрам, ревматологам, врачам общей практики, терапевтам, преподавателям и слушателям системы послевузовского профессионального образования и непрерывного профессионального обучения врачей разных специальностей.

УДК 616-002.77-053.2(035.3)
ББК 57.335.5я81

ISBN: 978-5-906332-71-4



9 785906 332714

© Коллектив авторов, 2016
© Издательство «ПедиатрЪ», 2016
© Союз педиатров России, 2016

СОДЕРЖАНИЕ

РАЗДЕЛ I

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ СУСТАВОВ

ЮВЕНИЛЬНЫЙ АРТРИТ С СИСТЕМНЫМ НАЧАЛОМ	8
<i>А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, Е.И. Алексеева, С.И. Валиева, Т.М. Бзарова, И.П. Никишина</i>	
ЮВЕНИЛЬНЫЙ АРТРИТ	21
<i>А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, Е.И. Алексеева, С.И. Валиева, Т.М. Бзарова, Т.В. Слепцова, И.П. Никишина</i>	
• Пауциартикулярный ювенильный артрит.....	23
• Ювенильный полиартрит, серонегативный.....	26
• Ювенильный ревматоидный артрит, серопозитивный	29
ЮВЕНИЛЬНЫЙ АНКИЛОЗИРУЮЩИЙ СПОНДИЛОАРТРИТ	39
<i>А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, Е.И. Алексеева, С.И. Валиева, Т.М. Бзарова, Т.В. Слепцова, И.П. Никишина</i>	
РЕАКТИВНЫЙ АРТРИТ	50
<i>А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, Е.И. Алексеева, С.И. Валиева, Т.М. Бзарова, Т.В. Слепцова, Е.Г. Чистякова</i>	

РАЗДЕЛ II

СИСТЕМНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА	60
<i>Е.И. Алексеева, С.И. Валиева, Н.С. Подчерняева, Р.В. Денисова, Т.М. Бзарова,</i>	
ЮВЕНИЛЬНАЯ СКЛЕРОДЕРМИЯ.....	79
<i>Е.И. Алексеева, Л.П. Ананьева, Т.М. Бзарова</i>	
ЮВЕНИЛЬНЫЙ ДЕРМАТОМИОЗИТ	90
<i>Е.И. Алексеева, Р.И. Маслиева, Г.А. Лыскина, Т.М. Бзарова</i>	
НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЙ АОРТОАРТЕРИИТ	101
<i>А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, Е.И. Алексеева, Г.А. Лыскина, С.И. Валиева, Т.М. Бзарова, Т.В. Слепцова</i>	
УЗЕЛКОВЫЙ ПОЛИАРТЕРИИТ И РОДСТВЕННЫЕ СОСТОЯНИЯ	113
<i>А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, Е.И. Алексеева, Г.А. Лыскина, С.И. Валиева, Т.М. Бзарова, Т.В. Слепцова</i>	
ГРАНУЛЕМАТОЗ ВЕГЕНЕРА.....	125
<i>А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, Е.И. Алексеева, Г.А. Лыскина, С.И. Валиева, Т.М. Бзарова, Т.В. Слепцова, Р.В. Денисова, Е.Г. Чистякова, К.Б. Исеева, А.М. Чомахидзе</i>	
БОЛЕЗНЬ ШЕНЛЕЙНА-ГЕНОХА	138
<i>А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, Е.И. Алексеева, Г.А. Лыскина, Т.М. Бзарова</i>	

КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ

Алексеева Екатерина Иосифовна, докт. мед. наук, профессор, заведующая ревматологическим отделением ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России, декан педиатрического факультета, заведующая кафедрой педиатрии и детской ревматологии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России.

Ананьева Лидия Петровна, докт. мед. наук, профессор, заведующая лабораторией микроциркуляции и воспаления ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой».

Баранов Александр Александрович, академик РАН, директор ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России, почетный профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, главный внештатный специалист-эксперт Минздрава России — главный специалист педиатр, председатель Исполкома Союза педиатров России.

Бзарова Татьяна Маратовна, докт. мед. наук, ведущий научный сотрудник ревматологического отделения ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России, доцент кафедры педиатрии и детской ревматологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России.

Валиева Сания Ириковна, докт. мед. наук, главный врач НИИ педиатрии ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России, профессор кафедры факультетской педиатрии № 1 педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Денисова Рина Валериановна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник ревматологического отделения ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России.

Исаева Ксения Борисовна, канд. мед. наук, врач ревматологического отделения ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России.

Лыскина Галина Афанасьевна, докт. мед. наук, профессор кафедры детских болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России.

Маслиева Рузанна Игоревна, канд. мед. наук, врач-педиатр педиатрической клиники «Фентези».

Намазова-Баранова Л.С., член-корр. РАН, директор НИИ педиатрии ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России — заместитель директора Центра по науке, заведующая кафедрой аллергологии и клинической иммунологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, заведующая кафедрой факультетской педиатрии № 1 педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, член Исполкома Международной педиатрической ассоциации (IPA), президент Европейской педиатрической ассоциации EPA/UNEPSA, советник ВОЗ.

Никишина Ирина Петровна, канд. мед. наук, заведующая лабораторией ревматических заболеваний детского возраста ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой».

Подчерняева Надежда Степановна, докт. мед. наук, профессор кафедры детских болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России.

Слепцова Татьяна Владимировна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник ревматологического отделения ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России.

Чистякова Евгения Геннадьевна, канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии и детской ревматологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, ведущий научный сотрудник ревматологического отделения ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКРпеди	—	педиатрические критерии Американской коллегии ревматологов
АЛТ	—	аланинаминотрансфераза
АНФ	—	антинуклеарный фактор
АСТ	—	аспартатаминотрансфераза
АТ	—	антитела
АФС	—	антифосфолипидный синдром
БШГ	—	болезнь Шенлейна–Геноха
ВАШ	—	визуальная аналоговая шкала
ВИЧ	—	вирус иммунодефицита человека
ВЗК	—	воспалительное заболевание кишечника
ВОЗ	—	Всемирная организация здравоохранения
ГГТ	—	гамма-глутамилтрансфераза
ГИБП	—	генно-инженерные биологические препараты
ГК	—	глюкокортикостероиды
ГН	—	гломерулонефрит
ДНК	—	дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖКТ	—	желудочно-кишечный тракт
ИЛ	—	интерлейкин
КТ	—	компьютерная томография
КФК	—	креатинфосфокиназа
ЛДГ	—	лактатдегидрогеназа
ЛС	—	лекарственное средство
ЛФК	—	лечебная физкультура
МЕ	—	международная единица
МРТ	—	магнитно-резонансная томография
НПВП	—	нестероидные противовоспалительные препараты
ПЦР	—	полимеразная цепная реакция
РеА	—	реактивный артрит
РКИ	—	рандомизированное клиническое исследование
РНК	—	рибонуклеиновая кислота
РФ	—	ревматоидный фактор
СКВ	—	системная красная волчанка
СОЭ	—	скорость оседания эритроцитов
СРБ	—	С-реактивный белок
ССД	—	системная склеродермия
УЗИ	—	ультразвуковое исследование
УФО	—	ультрафиолетовое облучение
ФН	—	функциональной недостаточности
ФНО	—	фактор некроза опухоли
ЦМВ	—	цитомегаловирус
ЦНС	—	центральная нервная система
ЭГДС	—	эзофагогастродуоденоскопия
ЭКГ	—	электрокардиография

ЭхоКГ	— эхокардиография
ЮА	— ювенильный артрит
ЮАС	— ювенильный анкилозирующий спондилит
ЮДМ	— ювенильный дерматомиозит
ЮИА	— ювенильный идиопатический артрит
ЮОСД	— ювенильная ограниченная склеродермия
ЮССД	— ювенильная системная склеродермия
ANCA	— (Anti-neutrophil Cytoplasmic Antibodies) — антитела к цитоплазме нейтрофилов
ACR	— (American College of Rheumatology) — Американская коллегия ревматологов
BILAG	— (British Isles Lupus Assessment Group Index) — индекс британской группы по изучению системной красной волчанки
CD8+	— цитотоксические Т лимфоциты
CHAQ	— (Childhood Health Assessment Questionnaire) — родительская версия специального опросника
ECLAM	— (European Consensus Lupus Activity Measured) — Европейский консенсус по оценке активности системной красной волчанки
EULAR	— (European League Against Rheumatism) — Европейская лига против ревматизма
GPPs	— (Good Practice Points) — индикаторы доброкачественной практики
HLA-B27	— аллель 27 локуса В главного комплекса гистосовместимости человека
Ig G, M, A	— иммуноглобулины G, M, A
ILAR	— (International League of Associations for Rheumatology) — Всемирная лига ревматологических ассоциации
NK	— (Natural Killer) — естественные киллеры
per os	— перорально (через рот)
PreS	— (Paediatric Rheumatology European Society) — Европейское общество детских ревматологов
PRINTO	— (Paediatric Rheumatology International Trials Organisation) — Международная педиатрическая ревматологическая организация по клиническим исследованиям
SLAM	— (Systemic Lupus Activity Measure) — индекс активности системной красной волчанки
SLEDAI	— (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) — индекс активности системной красной волчанки
Th1	— (T-helper) — Т хелпер

Раздел 1.

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ СУСТАВОВ

ЮВЕНИЛЬНЫЙ АРТРИТ С СИСТЕМНЫМ НАЧАЛОМ

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 метаанализов
- 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 просили 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 просили 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

Уровни доказательности используемых медицинских технологий по определению Центра доказательной медицины Оксфордского университета:

Класс (уровень) I (A) — большие двойные слепые плацебоконтролируемые исследования, а также данные, полученные при метаанализе нескольких рандомизированных контролируемых исследований.

Класс (уровень) II (B) — небольшие рандомизированные и контролируемые исследования, при которых статистические данные построены на небольшом числе больных.

Класс (уровень) III (C) — нерандомизированные клинические исследования на ограниченном количестве пациентов.

Класс (уровень) IV (D) — выработка группой экспертов консенсуса по определенной проблеме.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Ювенильный артрит с системным началом — это артрит одного и более суставов, сопровождающийся (или с предшествующей) документированной перемежающейся лихорадкой продолжительностью не менее 3 дней в течение минимум 2 недель в сочетании с одним или более из перечисленных признаков:

- кратковременная (летучая) эритематозная сыпь;
- генерализованная лимфаденопатия;
- гепатомегалия и/или спленомегалия;
- серозит (перикардит, и/или плеврит, и/или перитонит).

Синонимы: системный ювенильный идиопатический артрит.

Код по МКБ-10

M08.2 Юношеский (ювенильный) артрит с системным началом.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

На долю ювенильного артрита с системным началом приходится 10–20% всех случаев заболевания юношеским артритом. Развивается в любом возрасте. Мальчики и девочки болеют с одинаковой частотой.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Ювенильный артрит с системным началом в настоящее время рассматривается в большей степени не как аутоиммунное, а как аутовоспалительное заболевание. В его развитии ведущую роль играет активация врожденного иммунитета. Эффекторными клетками являются макрофаги и нейтрофилы. Аутоантитела не выявляются. Для юношеского артрита с системным началом характерно отсутствие связи с главным комплексом гистосовместимости класса II (МНС II). В патогенезе центральную роль играют активация иммунной системы, продукция провоспалительных цитокинов активированными Т лимфоцитами и макрофагами и развитие хронического воспаления. Многие клинические и лабораторные проявления болезни обусловлены высоким уровнем интерлейкина (ИЛ) 6 как в сыворотке крови, так и в синовиальной жидкости вследствие активации механизма врожденного иммунитета. С гиперпродукцией ИЛ 6 связывают развитие таких внесуставных проявлений, как лихорадка и тромбоцитоз. ИЛ 6 стимулирует продукцию гепатоцитами белков острой фазы воспаления (С-реактивный белок и амилоид А, гаптоглобин, фибриноген), а также конкурентно ингибирует синтез альбумина и трансферрина. ИЛ 6 стимулирует секрецию гепатоцитами гепсидина, который уменьшает всасывание железа в кишечнике и ингибирует его высвобождение из макрофагов, что является причиной развития дефицита железа для эритропоэза и развития анемии. В

повышенных концентрациях ИЛ 6 блокирует выработку адренокортикотропного гормона, кортизола и гормона роста, что приводит у детей с юношеским артритом с системным началом к развитию усталости, сонливости, депрессии, а также когнитивным расстройствам и отставанию в росте. С активностью этого цитокина также ассоциируется развитие амилоидоза — грозного осложнения заболевания.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Американская коллегия ревматологов (ACR, 2011) выделяет:

- ювенильный артрит с системным началом без активного суставного синдрома;
- ювенильный артрит с системным началом с активным суставным синдромом без активных системных проявлений.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Начало острое или подострое.

Внесуставные проявления

Лихорадка. Температура тела поднимается $\geq 39^\circ\text{C}$ однократно или дважды в день в любое время дня, но чаще ближе к вечеру; сопровождается проливным потом, редко ознобом; быстро нормализуется или опускается ниже нормальных значений, особенно в ранние утренние часы. В дебюте болезни лихорадка может не носить типичного для юношеского артрита с системным началом характера. На высоте лихорадки дети себя плохо чувствуют, при снижении температуры тела самочувствие нормализуется.

Сыпь — пятнистая и/или пятнисто-папулезная, линейная, редко уртикарная или геморрагическая (при гемофагocитарном синдроме). Размер пятен достигает 2–5 мм. Пятна обычно окружены бледным ободком, в центре элементов более крупного размера формируется очаг просветления. Сыпь не сопровождается зудом, нестойкая; появляется и исчезает, не оставляя следа, в течение короткого времени; усиливается на высоте лихорадки; локализуется преимущественно в области суставов, на лице, боковых поверхностях туловища, ягодицах и конечностях.

Васкулит. Как правило, развивается ладонный и/или подошвенный капиллярит, обуславливающий цианотичную окраску ладоней и стоп, «мраморность» кожных покровов. Возможны локальные ангионевротические отеки, чаще локализующиеся в области кисти.

Лимфаденопатия. В большинстве случаев выявляется увеличение лимфатических узлов практически всех групп до 4–6 см в диаметре. Лимфатические узлы, как правило, подвижные, безболезненные, не спаянные между собой и с подлежащими тканями, мягко или плотноэластической консистенции.

Поражение сердца. Перикардит развивается в большинстве случаев у детей старшего возраста вне зависимости от пола и возраста при начале заболевания и тяжести суставного синдрома. Перикардит может предшествовать манифестации артрита: как правило, он развивается на высоте обострения системных проявлений в любые сроки болезни. Длительность эпизода составляет от 1 до 8 недель. Перикардит часто протекает бессимптомно, но может сопровождаться одышкой, болью в области сердца, усиливающейся в горизонтальном положении и иррадиирующей в спину, плечи, шею. При физикальном осмотре выявляются приглушенность сердечных тонов, тахикардия, расширение границ относительной сердечной тупости, шум трения перикарда. В большинстве случаев перикардит не сопровождается снижением вольтажа зубцов, подъемом сегмента ST, инверсией зубца T на электрокардиограмме (ЭКГ) и диагностируется только при эхокардиографии (ЭхоКГ). Тампонада сердца — редкое, но серьезное осложнение перикардита. Хронический рестриктивный перикардит возникает редко.

Миокардит развивается значительно реже, чем перикардит, может сопровождаться кардиомегалией и сердечной недостаточностью.

Эндокардит не типичен для юношеского артрита с системным началом.

Поражение легких. Поражение паренхимы легких наблюдается редко. Плеврит обычно развивается в сочетании с перикардитом, часто носит бессимптомный характер и диагностируется при радиологическом исследовании легких.

Поражение печени и селезенки. Спленомегалия наиболее выражена в первые годы заболевания. Увеличение селезенки может быть значительным, но при этом не сопровождается нейтропенией. Гепатомегалия развивается реже, чем спленомегалия. Прогрессирующее увеличение размеров печени характерно для вторичного амилоидоза.

Синдром активации макрофагов (гемофаготарный синдром). Состояние ребенка резко ухудшается. Лихорадка носит фебрильный характер. На коже появляется геморрагическая сыпь. Могут возникать кровотечения из слизистых оболочек. Нарстают лимфаденопатия, гепатоспленомегалия. Развиваются полиорганная недостаточность, нарушение сознания, кома. При лабораторных исследованиях в клиническом анализе крови — тромбоцитопения, лейкопения, эритропения, снижение СОЭ; в биохимическом анализе крови — повышение концентраций ферритина, триглицеридов, трансаминаз; в коагулограмме — повышение содержания фибриногена и продуктов деградации фибрина (ранний доклинический признак), снижение концентрации факторов свертывания крови II, VII, X; в пунктате костного мозга — большое число макрофагов, фагоцитирующих гемопоэтические клетки. При тяжелом неконтролируемом течении возможен летальный исход.

Суставной синдром

Поражение суставов. У большинства пациентов развивается полиартрит. Наиболее часто в процесс вовлекаются лучезапястные, коленные и голеностопные суставы. Более чем у 50% больных поражается также шейный отдел позвоночника, мелкие суставы кистей и челюстно-височные суставы. В дебюте болезни суставной синдром может быть минимальным, его распространенность нарастает в течение нескольких месяцев. В ряде случаев на протяжении нескольких месяцев, а иногда лет, суставной синдром не выражен и проявляется артралгиями. В отдельных случаях развивается тяжелый полиартрит, который характеризуется резистентностью к противоревматической терапии и выраженной функциональной недостаточностью суставов. У пациентов с полиартритом нередко развиваются теносиновиты и синовиальные кисты.

Поражение мышц. Миалгии часто возникают на высоте активности системных проявлений; по выраженности болевого синдрома превосходят артрит. У некоторых пациентов наблюдается миозит с отеком мышц, болью, повышением концентрации ферментов мышечного распада в крови и типичными проявлениями, обнаруживаемыми при магнитно-резонансном исследовании (МРТ).

ТЕЧЕНИЕ

У 40% пациентов наблюдается моноциклическое течение болезни. Приблизительно у 10% пациентов течение болезни полициклическое. Оно характеризуется эпизодами активности болезни и периодами спонтанной ремиссии. У 50% детей отмечается персистирующее течение заболевания, характеризующееся прогрессирующим полиартритом и функциональной недостаточностью. Ремиссия констатируется у 1/3 больных.

ОСЛОЖНЕНИЯ

Долгосрочные осложнения:

- задержка роста;
- амилоидоз;
- остеопороз;
- коксартроз.

ДИАГНОСТИКА

Лабораторные исследования

Клинический анализ крови: лейкоцитоз ($> 30\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$) с нейтрофильным сдвигом влево (до 25–30% палочкоядерных лейкоцитов, иногда до миелоцитов), повышение СОЭ (до 100 мм/ч, иногда выше), гипохромная анемия, тромбоцитоз ($> 1000 \times 10^9/\text{л}$).

Биохимический и иммунологический анализы крови: повышение концентрации С-реактивного белка (СРБ), IgM, IgG, ферритина.

Инструментальные исследования

Рентгенография суставов. Изменения хрящевой и костной ткани выявляются у большинства пациентов. При рентгенологическом обследовании через 2 года от дебюта болезни у 30% пациентов обнаруживают сужение суставных щелей, у 35% — эрозии, у 10% — нарушение роста костей. Ранние рентгенологические изменения развиваются в лучезапястных, тазобедренных и плечевых суставах. Через 6,5 лет у 39% пациентов выявляется сужение суставных щелей, у 64% — эрозии, у 25% — нарушение роста костей. При агрессивном течении юношеского артрита с системным началом развивается анкилоз в лучезапястных и апофизальных суставах шейного отдела позвоночника, а также асептический некроз тазобедренных суставов.

ЭКГ. При наличии миокардита — признаки перегрузки левых и/или правых отделов сердца, нарушение коронарного кровообращения, повышение давления в системе легочной артерии.

ЭхоКГ. При миокардите выявляется дилатация левого желудочка, снижение фракции выброса левого желудочка, гипокинезия задней стенки левого желудочка и/или межжелудочковой перегородки; аортит, признаки относительной недостаточности митрального, аортального и/или трикуспидального клапанов, повышение давления в легочной артерии. При перикардите — сепарация листков перикарда, наличие свободной жидкости в полости перикарда.

УЗИ органов брюшной полости: увеличение размеров и изменения паренхимы печени и селезенки, лимфаденопатия.

Рентгенологическое и КТ-исследование органов грудной клетки. При миокардите — увеличение размеров сердца за счет левых отделов (реже тотальное), увеличение кардиоторакального индекса, усиление сосудисто-интерстициального рисунка легких пятнисто-ячеистого характера, очаговоподобные тени. При фиброзирующем альвеолите: на ранних стадиях — усиление и деформация легочного рисунка, при прогрессировании — тяжистые уплотнения, ячеистые просветления; формируется картина «сотового» легкого.

КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ

Ювенильный артрит с системным началом устанавливается при наличии артрита одного и более суставов, сопровождающегося (или с предшествующей) документированной перемежающейся лихорадкой продолжительностью не менее 3 дней в течение минимум 2 недель в сочетании с одним или более из перечисленных признаков:

- кратковременная (летучая) эритематозная сыпь;
- генерализованная лимфаденопатия;
- гепатомегалия и/или спленомегалия;
- серозит (перикардит, и/или плеврит, и/или перитонит).

Диагноз юношеского артрита с системным началом не может быть установлен при наличии:

- псориаза (в том числе в анамнезе) у пациента или его родственников первой линии родства (родители, сибсы);
- артрита, ассоциированного с HLA-B27, у мальчиков в возрасте старше 6 лет;
- анкилозирующего спондилита; артрита, ассоциированного с энтезитом; сакроилеита в сочетании с воспалительными заболеваниями кишечника; синдрома Рейтера; острого переднего увеита или одного из этих заболеваний у родственников первой линии родства;
- положительного РФ класса IgM минимум в 2 пробах, взятых с интервалом не менее 3 месяцев.

Дифференциальный диагноз проводят со следующими заболеваниями:

- бактериальный эндокардит;
- острая ревматическая лихорадка;
- болезнь кошачьей царапины;
- болезнь Лайма (боррелиоз);
- микоплазменная инфекция и др.;
- нейробластома;
- системная красная волчанка;
- дерматомиозит;
- узелковый полиартериит;
- болезнь Кавасаки;
- аутовоспалительные синдромы;
- саркоидоз;
- болезнь Кастельмана;
- воспалительные заболевания кишечника.

ПРИМЕРЫ ДИАГНОЗОВ

- **Пример № 1.** Юношеский артрит с системным началом, низкая активность.
- **Пример № 2.** Юношеский артрит с системным началом, высокая активность. Гемофагоцитарный синдром.

ЛЕЧЕНИЕ

Немедикаментозное лечение

Режим. В периоды обострения заболевания следует ограничивать двигательный режим ребенка. Полная иммобилизация суставов с наложением лангет противопоказана, поскольку это способствует развитию контрактур, атрофии мышечной ткани, усугублению остеопороза, быстрому развитию анкилоза. Физические упражнения способствуют со-

хранению функциональной активности суставов. Полезны езда на велосипеде, плавание, прогулки. Бег, прыжки, активные игры нежелательны. Рекомендуются 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 продуктов с повышенным содержанием кальция и витамина D для профилактики остеопороза.

Лечебная физкультура (ЛФК) — важнейший компонент лечения. Ее проводят в соответствии с индивидуальными возможностями больного. Необходимы ежедневные упражнения для увеличения объема движений в суставах, устранения сгибательных контрактур, восстановления мышечной массы. При поражении тазобедренных суставов — тракционные процедуры на пораженную конечность после предварительной консультации ортопеда, хождение на костылях. При развитии коксита и/или асептического некроза тазобедренных суставов передвижение больного без костылей противопоказано.

Ортопедическая коррекция. Статические ортезы типа шин, лонгет, стелек и динамические отрезывы в виде легких съемных аппаратов. Для статических ортезов необходима прерывистость иммобилизации: их следует носить или надевать в свободное от занятий время и в течение дня обязательно снимать для стимуляции мышц во время физических упражнений, занятий, механотерапии, туалета. При выраженном остеопорозе в грудном и поясничном отделах позвоночника — ношение корсета или реклинирующей системы; при поражении суставов шейного отдела позвоночника — головодержателя (мягкого, жесткого).

Медикаментозное лечение

Критерии оценки эффективности противоревматической терапии представлены в Приложении.

Нестероидные противовоспалительные препараты (Д) (НПВП) назначают всем пациентам на этапе обследования при наличии лихорадки и болевого синдрома. Монотерапия НПВП проводится не более 1 мес вне зависимости от активности болезни и наличия факторов неблагоприятного прогноза.

Глюкокортикостероиды (ГС). После верификации диагноза при наличии опасных для жизни системных проявлениях (серозит, кардит, пневмонит, васкулит) проводят *пульс-терапию метилпреднизолоном (А)* в дозе 10–30 мг/кг на введение в течение 3, при необходимости — 5 последовательных дней в сочетании с приемом *преднизолона (С)* *per os* в дозе 0,5–2,0 мг/кг в сут. Длительность приема преднизолона *per os* в терапевтической дозировке — не более 4 нед.

При наличии стойкого артрита проводят *внутри-суставные инъекции ГК (С)*: бетаметазон — не чаще

1 раза в 6 мес, триамцинолона гексацетонид — не чаще 1 раза в 4 мес.

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Пациентам без активного суставного синдрома на ранних и поздних стадиях болезни назначают *тоцилизумаб (А)*: у детей с массой тела > 30 кг — в дозе 8 мг/кг на введение, у детей с массой тела ≤ 30 кг — в дозе 12 мг/кг на введение. Препарат вводится внутривенно 1 раз в 2 нед.

Пациентам с активным суставным синдромом на ранних и поздних стадиях болезни *тоцилизумаб* сочетают с *метотрексатом (С)* внутримышечно в дозе 15–25 мг/м² на введение 1 раз в нед. В случае неэффективности тоцилизумаба в течение 3 мес (активные системные проявления, отсутствие 50% улучшения по критериям ACRпеди) проводят переключение на *канакинумаб (А)* подкожно в дозе 4 мг/кг на введение 1 раз в 4 нед. При неэффективности тоцилизумаба и канакинумаба в течение 3 мес проводят переключение на *ритуксимаб (D)* внутривенно в дозе 375 мг/м² в нед в течение 4 последовательных недель.

Пациентам с активным суставным синдромом без активных системных проявлений в течение не менее 1 года применяют *ингибиторы ФНО-α (С)*: адалимумаб подкожно в дозе 40 мг/м² или 24 мг/м² на введение 1 раз в 2 нед или этанерцепт подкожно в дозе 0,4 мг/кг на введение — 2 раза в нед.

Хирургическое лечение

Эндопротезирование суставов.

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ

1. Всем детям — оформление статуса «ребенок-инвалид».
2. Обучение на дому показано детям, получающим ГИБП.
3. Во время посещения школы не показаны занятия физкультурой в общей группе.
4. Занятия ЛФК в стадии ремиссии болезни со специалистом, знакомым с особенностями патологии. Противопоказаны:
 - вакцинация;
 - введение гамма-глобулина;
 - инсоляция (пребывание на солнце);
 - смена климата;
 - переохлаждение (в том числе купание в водоемах);
 - физические и психические травмы;
 - контакты с домашними животными;
 - лечение иммуномодуляторами.

Обучение больного

Больной и его родители должны знать об основных клинических признаках, характере заболевания, факторах, провоцирующих обострение. Они должны быть детально информированы обо всех достоинствах и побочных эффектах лекарственных средств (ЛС), не-

обходимости регулярного приема препаратов. Следует инструктировать больных о важности тщательного регулярного мониторинга проводимой терапии. При появлении побочных эффектов пациент должен знать о последовательности своих действий (временной отмене ЛС и обращении к врачу). Необходимо обучение самих пациентов и их родителей навыкам ежедневных тренировок, а также упражнениям лечебной физкультуры.

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 цитофлуориметром 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 том числе высокотехнологичной, медицинской помощи больным с юношеским артритом с системным началом 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 — 28 дней.

Продолжительность лечения пациента в условиях дневного стационара — 14 дней.

Ведение пациента, получающего противоревматические препараты, иммунодепрессанты и/или ГИБП

До начала лечения всем пациентам — проведение реакции Манту и КТ грудной клетки для исключения туберкулеза.

Во время лечения:

- *пациентам, получающим иммунодепрессанты*, — проведение реакции Манту и КТ грудной клетки 1 раз в год;
- *пациентам, получающим ГИБП*, — проведение реакции Манту и КТ грудной клетки 1 раз в 6 месяцев.

Алгоритм действий при выявлении туберкулезной инфекции

При выявлении положительных туберкулиновых проб (реакция Манту: папула > 5 мм):

- направление на консультацию к врачу-фтизиатру для решения вопроса о проведении Диаскинтеста, туберкулиновых проб с разведением, квантиферонового теста и назначении специфической химиотерапии при наличии показаний.

При выявлении активного туберкулезного процесса:

- метотрексат и ГИБП отменить;
- наблюдение у фтизиатра;
- проведение специфической противотуберкулезной химиотерапии;
- консультация по вопросу коррекции противоревматической терапии в ревматологическом отделении, инициировавшем лечение иммунодепрессантом и/или ГИБП.

В случае туберкулезной инфекции без очага:

- ГИБП отменить;
- лечение метотрексатом в стандартной дозе продолжить;
- наблюдение у фтизиатра;
- проведение специфической противотуберкулезной химиотерапии в течение 3 месяцев;
- решение вопроса о возобновлении терапии ГИБП принимается в специализированном ревматологическом стационаре, инициировавшем терапию, после проведения курса специфической химиотерапии и разрешения фтизиатра.

Ведение пациента, получающего тоцилизумаб

Перед проведением инфузии тоцилизумаба:

- контроль клинического анализа крови: при снижении числа лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов инфузию отложить до нормализации показателей;
- контроль биохимического анализа крови (общий белок, белковые фракции, мочевины, креатинин, билирубин, калий, натрий, ионизированный кальций, АЛТ, АСТ, ГГТ, щелочная фосфатаза): при повышении уровня АЛТ, АСТ, билирубина, креатинина, мочевины инфузию отложить до нормализации показателей.

На следующий день после инфузии тоцилизумаба:

- контроль клинического анализа крови: при снижении абсолютного числа нейтрофилов $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$ — пропустить плановый прием иммунодепрессантов.

После контрольного анализа крови через 5–7 дней:

- при нормализации показателей возобновить прием препарата;
- при сохраняющихся изменениях — консультация ревматолога, при необходимости госпитализация.

При повторных эпизодах лейкопении и нейтропении:

- увеличить интервал между введениями до 3–4 недель у пациентов с системным ЮИА и до 5–6 недель — у пациентов с полиартикулярным ЮИА или снизить дозу тоцилизумаба до 8 мг/кг (после согласования с врачом, инициирующим терапию ГИБП);
- при сохраняющейся лейкопении и нейтропении — переключение на препарат с другим механизмом действия

В случае инфекции кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки (целлюлит):

- инфузии тоцилизумаба не проводятся;
- консультация хирурга;
- местная терапия;
- антибактериальные препараты широкого спектра действия (амоксиклав, цефалоспорины 3-го или 4-го поколения внутримышечно или внутривенно).

При острой или обострении хронической инфекции:

- инфузии тоцилизумаба не проводятся;
- возобновление терапии не ранее чем через 1 неделю после выздоровления.

При развитии аллергических реакций на инфузию тоцилизумаба:

- системные аллергические реакции: препарат отменить.

Ведение пациента, получающего канакинумаб
Перед проведением инъекции канакинумаба:

- контроль клинического анализа крови: при снижении числа лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов инъекцию препарата отложить до нормализации показателей;
- контроль биохимического анализа крови (общий белок, белковые фракции, мочевины, креатинин, билирубин, калий, натрий, ионизированный кальций, АЛТ, АСТ, ГГТ, щелочная фосфатаза): при повышении уровня АЛТ, АСТ, билирубина, креатинина, мочевины инфузию отложить до нормализации показателей.

При острой или обострении хронической инфекции:

- пропустить плановый прием иммунодепрессантов и канакинумаба;
- возобновление терапии не ранее чем через 1 неделю после выздоровления.

При развитии аллергических реакций на инъекции канакинумаба:

- местные инъекционные реакции: терапию продолжить под контролем врача-ревматолога;
- системные аллергические реакции: препарат отменить.

Ведение пациента, получающего ритуксимаб
Всем пациентам при назначении ритуксимаба:

- ко-тримоксазол + триметоприм *per os* в профилактической дозе 5 мг/кг в сут — постоянно на время лечения, а также в течение 1 года после его отмены. Цель — профилактика пневмоцистной инфекции.

В случае появления катаральных явлений, лихорадки и подкашливания:

- отменить плановое введение ритуксимаба;
- КТ легких для исключения острой интерстициальной пневмонии;
- серологическое исследование крови: определение 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 острой интерстициальной пневмонии по данным КТ (еще до получения результатов лабораторных исследований):

- отменить плановое введение ритуксимаба;
- ко-тримоксазол + триметоприм внутривенно в дозе 15 мг/кг в сут (по триметоприму) в течение 14–21 дня;
- кларитромицин внутривенно в дозе 15 мг/кг в сут в течение 14–21 дня;
- цефтриаксон внутривенно в дозе 20–80 мг/кг в сут в течение 14 дней.

В случае активной герпетической, ЦМВ, Эпштейна–Барр вирусной инфекции:

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

В случае сепсиса:

- отменить плановое введение ритуксимаба;
- антибактериальные препараты широкого спектра действия внутривенно: цефтриаксон в дозе 20–80 мг/кг в сут + амикацин в дозе 15 мг/кг в сут или нетилмицин в дозе 5–7,5 мг/кг в сут.
- При неэффективности:
- меропенем внутривенно в дозе 10–20 мг/кг в сут;
- цефоперазон + сульбактам внутривенно в дозе 40–80 мг/кг в сут;
- человеческий нормальный внутривенный иммуноглобулин, содержащий IgA, IgM, IgG, внутривенно в дозе 5 мл/кг на курс в течение 3 последовательных дней. Необходимость повторного курса зависит от клинического течения болезни.

В случае инфекции кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки (целлюлит):

- отменить плановое введение ритуксимаба;
- наблюдение хирургом;
- местная терапия;
- антибактериальные препараты широкого спектра действия (амоксициллин, цефалоспорины 3-го или 4-го поколения внутримышечно или внутривенно).

В случае инфекции мочевыводящих путей:

- отменить плановое введение ритуксимаба;
- бактериологическое исследование мочи;
- антибактериальные препараты;
- уросептики.

При острой или обострении хронической инфекции:

- отменить плановое введение ритуксимаба;
- возобновление терапии не ранее чем через 1 неделю после выздоровления.

В случае тотального снижения сывороточного уровня всех иммуноглобулинов:

- отменить плановое введение ритуксимаба;
- человеческий нормальный внутривенный иммуноглобулин, содержащий IgA, IgG, IgM, внутривенно в дозе 2–8 мл/кг на курс с интервалом 1 месяц. Если не достигается достаточный уровень IgG, или происходит быстрое его понижение, дозу можно увеличить до 16 мл/кг или сократить интервал между инфузиями.

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

- отменить плановое введение ритуксимаба;
- введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (филграстим) подкожно в дозе 5–10 мкг/кг на введение в течение 3–5 дней, при необходимости дольше, до полной нормализации числа лейкоцитов и нейтрофилов.

В случае фебрильной нейтропении (нейтропения, сопровождающаяся лихорадкой):

- отменить плановое введение ритуксимаба;
- введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (филграстим) подкожно в дозе 5–10 мкг/кг на введение в течение 3–5 дней при необходимости дольше, до полной нормализации числа лейкоцитов и нейтрофилов;
- цефтриаксон внутривенно в дозе 20–80 мг/кг в сут до восстановления лейкоцитарной формулы и прекращения лихорадки.

Ведение пациента, получающего ингибиторы ФНО-α и абатацепт**Перед проведением инфузии инфликсимаба или абатацепта, инъекции адалимумаба, при применении этанерцепта 1 раз в 2 недели:**

- контроль клинического анализа крови: при снижении числа лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов инфузию/инъекцию отложить до нормализации показателей;

- контроль биохимического анализа крови (общий белок, белковые фракции, мочевины, креатинин, билирубин, калий, натрий, ионизированный кальций, АЛТ, АСТ, ГГТ, щелочная фосфатаза): при повышении уровня АЛТ, АСТ, билирубина, креатинина, мочевины инфузию/инъекцию отложить до нормализации показателей.

При развитии аллергических реакций на инфузии (инъекции) ингибиторов ФНО-α и абатацепта:

- местные инъекционные реакции: терапию продолжить под контролем врача-ревматолога;
- системные аллергические реакции: препараты отменить, переключить на второй ингибитор ФНО-α или абатацепт в соответствии с показаниями.

При появлении в сыворотке крови антинуклеарного фактора и/или антител к ДНК на фоне терапии ингибиторами ФНО-α:

- отменить ингибитор ФНО-α, назначить препарат с другим механизмом действия.

При острой или обострении хронической инфекции:

- отменить плановое введение ингибитора ФНО-α или абатацепта;
- возобновление терапии ингибиторами ФНО-α, абатацептом не ранее чем через 1 неделю после выздоровления;
- при применении инфликсимаба максимальная длительность перерыва между инфузиями — 12 недель. В случае перерыва более 12 недель инфликсимаб отменить в связи с высоким риском развития анафилактической реакции, переключить на адалимумаб или этанерцепт (по показаниям).

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(или) иммунодепрессанты

Осмотр врачом-ревматологом — 1 раз в месяц.

Клинический анализ крови (концентрация гемоглобина, число эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ) — 1 раз в 2 недели.

Клинический анализ мочи — 1 раз в 2 недели.

Контроль биохимических показателей (общий белок, белковые фракции, мочевины, креатинин, били-

рубин, калий, натрий, ионизированный кальций, АЛТ, АСТ, ГГТ, щелочной фосфатазы) — 1 раз в 2 недели.

Контроль иммунологических показателей (СРБ; по показаниям — IgA, IgM, IgG, АНФ) — 1 раз в 3 месяца.

ЭКГ — 1 раз в 3 месяца.

УЗИ брюшной полости, сердца, почек — 1 раз в 6 месяцев.

Плановая госпитализация в ревматологическое отделение — 2 раза в год для проведения полного обследования и коррекции терапии.

Внеплановая госпитализация — в случае обострения заболевания.

Алгоритм действий при изменении лабораторных показателей:

В случае снижения числа лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов ниже нормы:

- иммунодепрессанты отменить на 5–7 дней;
- после контрольного анализа крови через 5–7 дней:
 - при нормализации показателей возобновить прием препарата;
 - при сохраняющихся изменениях — консультация ревматолога, при необходимости госпитализация.

При повышении уровня мочевины, креатинина, АЛТ, АСТ, ГГТ, билирубина выше нормы:

- иммунодепрессанты отменить на 5–7 дней;
- после контрольного анализа крови через 5–7 дней:
 - при нормализации показателей возобновить прием препарата;
 - при сохраняющихся изменениях — консультация ревматолога, при необходимости госпитализация.

Ведение пациента, получающего тоцилизумаб

Осмотр врачом-ревматологом — 1 раз в 2 недели.

Клинический анализ мочи — 1 раз в 2 недели.

Клинический анализ крови — 1 раз в 2 недели.

Контроль биохимических показателей (мочевина, креатинин, билирубин, АЛТ, АСТ) — 1 раз в 2 недели.

Контроль иммунологических показателей (IgA, IgM, IgG, СРБ — 1 раз в 3 месяца; РФ, АНФ — по показаниям).

ЭКГ — 1 раз в 3 месяца.

УЗИ брюшной полости, сердца, почек — 1 раз в 6 месяцев.

Плановая госпитализация в ревматологическое отделение — 2 раза в год для проведения полного обследования и коррекции терапии.

Внеплановая госпитализация — в случае обострения болезни.

Алгоритм действий при изменении лабораторных показателей, появлении симптомов респираторной инфекции, лихорадки

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

- пропустить плановый прием иммунодепрессантов;
- после контрольного анализа крови через 5–7 дней:

— при нормализации показателей возобновить прием препарата;

— при сохраняющихся изменениях — консультация ревматолога, при необходимости госпитализация;

- при повторных эпизодах лейкопении и нейтропении увеличить интервал между введениями до 3–4 недель у пациентов с системным ЮИА и до 5–6 недель — у пациентов с полиартикулярным ЮИА или снизить дозу тоцилизумаба до 8 мг/кг (после согласования с врачом, инициирующим терапию ГИБП);
- при сохраняющейся лейкопении и нейтропении — переключение на препарат с другим механизмом действия

При повышении уровня мочевины, креатинина, АЛТ, АСТ, билирубина выше нормы:

- пропустить плановый прием иммунодепрессантов;
- консультация в специализированном ревматологическом отделении, инициировавшем терапию тоцилизумабом;
- возобновление введения препарата после нормализации показателей.

При появлении кашля без лихорадки и при нормальных гематологических показателях:

- КТ органов грудной клетки для исключения острой пневмонии;
- при выявлении пневмонии: антибактериальная терапия (амоксциллин + клавулановая кислота или цефтриаксон внутривенно).

При появлении лихорадки, кашля:

- срочная госпитализация в детское ревматологическое отделение, инициировавшее терапию тоцилизумабом.

Ведение пациента, получающего канакинумаб

Осмотр врачом-ревматологом — 1 раз в 2 недели.

Клинический анализ мочи — 1 раз в 2 недели.

Клинический анализ крови (концентрация гемоглобина, число эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ) — 1 раз в 2 недели.

Контроль биохимических показателей (мочевина, креатинин, билирубин, АЛТ, АСТ) — 1 раз в 2 недели.

Контроль иммунологических показателей (IgA, IgM, IgG, СРБ) — 1 раз в 3 месяца, РФ, АНФ — по показаниям.

ЭКГ — 1 раз в 3 месяца.

УЗИ брюшной полости, сердца, почек — 1 раз в 6 месяцев.

Плановая госпитализация в ревматологическое отделение — 2 раза в год для проведения полного обследования и коррекции терапии.

Внеплановая госпитализация — в случае обострения болезни.

Алгоритм действий при изменении лабораторных показателей, появлении симптомов респираторной инфекции, лихорадки:

В случае лейкопении и нейтропении:

- пропустить плановый прием иммунодепрессантов и канакиумаба;
- после контрольного анализа крови через 5–7 дней:
 - при нормализации показателей возобновить применение препаратов;
 - при сохраняющихся изменениях — консультация ревматолога, при необходимости госпитализация.

При повышении уровня мочевины, креатинина, АЛТ, АСТ, билирубина выше нормы:

- пропустить плановый прием иммунодепрессантов и канакиумаба;
- консультация в специализированном ревматологическом отделении, инициировавшем терапию канакиумабом;
- возобновление введения препарата после нормализации показателей.

При появлении кашля без лихорадки и при нормальных гематологических показателях:

- КТ органов грудной клетки для исключения острой пневмонии;
- при выявлении пневмонии: антибактериальная терапия (амоксциллин + клавулановая кислота или цефтриаксон внутривенно).

При появлении лихорадки, кашля:

- срочная госпитализация в детское ревматологическое отделение, инициировавшее терапию канакиумабом.

Ведение пациента, получающего ритуксимаб

Осмотр врачом-ревматологом — 1 раз в 2 недели.

Клинический анализ крови — 1 раз в 2 недели (концентрация гемоглобина, число эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ).

Клинический анализ мочи — 1 раз в 2 недели.

Контроль биохимических показателей (общий белок, белковые фракции, мочевина, креатинин, билирубин, калий, натрий, ионизированный кальций, АЛТ, АСТ, ГГТ, щелочная фосфатаза) — 1 раз в 2 недели.

Контроль иммунологических показателей (IgA, IgM, IgG, СРБ, РФ, АНФ) — 1 раз в 3 месяца.

ЭКГ — 1 раз в 3 месяца.

УЗИ брюшной полости, сердца, почек — 1 раз в 6 месяцев.

Плановая госпитализация в ревматологическое отделение — 2 раза в год для проведения полного обследования и коррекции терапии.

Внеплановая госпитализация — в случае обострения болезни.

Алгоритм действий при изменении лабораторных показателей, появлении симптомов респираторной инфекции, лихорадки

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

- пропустить плановый прием иммунодепрессантов;
- консультация в специализированном ревматологическом отделении, инициировавшем терапию ритуксимабом;

- введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (филграстим) подкожно в дозе 5–10 мкг/кг на введение в течение 3–5 дней при необходимости дольше, до полной нормализации числа лейкоцитов и нейтрофилов.

В случае фебрильной нейтропении (нейтропения, сопровождаемая лихорадкой):

- пропустить плановый прием иммунодепрессантов;
- введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (филграстим) подкожно в дозе 5–10 мкг/кг на введение 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 в дозе 50–100 мг/кг в сут внутримышечно или внутривенно);
- срочная госпитализация в детское ревматологическое отделение федерального центра, инициировавшее терапию ритуксимабом.

При повышении уровня мочевины, креатинина, АЛТ, АСТ, ГГТ, билирубина выше нормы:

- пропустить плановый прием иммунодепрессантов;
- консультация в специализированном ревматологическом отделении, инициировавшем терапию ритуксимабом;
- возобновление приема иммунодепрессантов после нормализации показателей.

В случае катаральных явлений, лихорадки:

- пропустить плановый прием иммунодепрессантов;
- консультация в специализированном ревматологическом отделении, инициировавшем терапию ритуксимабом;
- КТ легких для исключения интерстициальной (атипичной) пневмонии (на раннем этапе протекает, как правило, бессимптомно, с последующим развитием дыхательной недостаточности);
- назначение ко-тримоксазола + триметоприма в дозе 15 мг/кг в сут, кларитромицина в дозе 15 мг/кг в сут, цефтриаксона в дозе 50–100 мг/кг в сут внутримышечно или внутривенно;
- срочная госпитализация в детское ревматологическое отделение федерального центра, инициировавшее терапию ритуксимабом.

Ведение пациента, получающего ингибиторы ФНО- α и абатацепт

Осмотр врачом-ревматологом — 1 раз в месяц.

Клинический анализ крови (концентрация гемоглобина, число эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ) — 1 раз в 2 недели.

Контроль биохимических показателей (мочевина, креатинин, билирубин, АЛТ, АСТ) — 1 раз в 2 недели.

Контроль иммунологических показателей (СРБ, РФ) — 1 раз в 3 месяца, АНФ, антитела к двуспиральной ДНК — 1 раз в 6 месяцев.

ЭКГ — 1 раз в 3 месяца.

УЗИ брюшной полости, сердца, почек — 1 раз в 6 месяцев.

Плановая госпитализация в ревматологическое отделение — 2 раза в год для проведения полного обследования и коррекции терапии.

Внеплановая госпитализация — в случае обострения болезни.

Алгоритм действий при изменении лабораторных показателей, появлении симптомов респираторной инфекции, лихорадки, аллергических реакций

При снижении числа лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов ниже нормы:

- пропустить плановый прием иммунодепрессантов и генно-инженерного биологического препарата;
- после контрольного анализа крови через 5–7 дней: — при нормализации показателей возобновить применение препаратов;
- при сохраняющихся изменениях — консультация ревматолога, при необходимости госпитализация.

При повышении уровня мочевины, креатинина, АЛТ, АСТ, билирубина выше нормы:

- пропустить плановый прием иммунодепрессантов и генно-инженерного биологического препарата;
- консультация в специализированном ревматологическом отделении, инициировавшем терапию ингибитором ФНО- α или абатацептом;
- возобновление введения препаратов после нормализации биохимических показателей.

При острой или обострении хронической инфекции:

- пропустить плановый прием иммунодепрессантов и ингибитора ФНО- α или абатацепта;
- возобновление терапии не ранее чем через 1 неделю после выздоровления.

При развитии аллергических реакций на инъекции (инфузии) ингибиторов ФНО- α или абатацепта:

- местные инъекционные реакции: терапию продолжить под контролем врача-ревматолога;
- системные аллергические реакции: препарат отменить.

3. Консультация пациентов без установленного диагноза с подозрением на ювенильный артрит с системным началом.
4. Консультация нетранспортабельных больных для решения вопроса о диагностике и лечении.
5. Консультация для решения вопроса об инициации терапии ГИБП при неэффективности терапии иммунодепрессантами в течение 3 месяцев.
6. Консультация для решения вопроса о переключении на другой ГИБП при неэффективности терапии ГИБП в течение 3 месяцев.
7. Коррекция терапии при непереносимости противоревматических препаратов.
8. Консультация больных, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи.

ПРОФИЛАКТИКА

Первичная профилактика не разработана, поскольку этиология 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 психоэмоциональных 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 (использование солнцезащитных кремов, ношение одежды, максимально закрывающей кожу, головных уборов с полями, отказ от поездок в регионы с высоким уровнем инсоляции);
- исключение применения УФО;
- введение гамма-глобулина осуществляется только при абсолютных показаниях.

ПОКАЗАНИЯ К ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИМ КОНСУЛЬТАЦИЯМ

1. Оценка показаний для госпитализации пациента в ревматологическое отделение федерального центра.
2. Консультация тяжелых пациентов для решения вопроса о необходимости и безопасности транспортировки больного в федеральный центр.

ИСХОДЫ И ПРОГНОЗ

Смертность составляет 1% в Европе и < 0,5% в Северной Америке. Смерть может наступить вследствие неврологических и кардиологических осложнений. Синдром активации макрофагов по-прежнему остается серьезным и потенциально фатальным осложнением. У пациентов, длительно получающих ГК, развиваются осложнения гормональной терапии.

Факторы неблагоприятного прогноза (ACR, 2011):

- при юношеском артрите с системным началом без активного суставного синдрома: активные системные проявления болезни в течение 6 месяцев (лихорадка, высокие лабораторные показатели), необходимость в повторном назначении ГК системного действия;
- при юношеском артрите с системным началом с активным суставным синдромом без активных системных проявлений: поражение тазобедренных суставов и/или деструкция суставов по данным радиологического исследования (эрозии суставных поверхностей, сужение межсуставных щелей).

СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева ЕИ. Ювенильный идиопатический артрит: клиническая картина, диагностика, лечение. *Вопросы современной педиатрии*. 2015;14(1):78–94.
2. Баранов АА, Алексеева ЕИ. Ювенильный артрит: клинические рекомендации для педиатров. *Москва: ПедиатрЪ*. 2013.
3. Баранов АА, Алексеева ЕИ, Бзарова ТМ. и др. Протокол ведения пациентов с ювенильным артритом. *Вопросы современной педиатрии*. 2013;12:37–56.
4. Детская ревматология. Атлас. 2-е издание. Под ред. АА Баранова, ЕИ Алексеевой. *Москва: ПедиатрЪ*. 2015. 348 с. 66–69.
5. Alexeeva EI, Valieva SI, Bzarova TM. et al. Efficacy and safety of repeat courses of rituximab treatment in patients with severe refractory juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2011;30:1163–72.
6. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG. et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63:465–82.
7. Harris JG, Kessler EA, Verbsky JW. Update on the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013;13(4):337–346.
8. Horneff G. Update on biologicals for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opin Biol Ther*. 2013;13(3):361–376.
9. Martini A. Systemic juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmun Rev*. 2012;12:56–9.
10. Marzan KAB, Shaham B. Early juvenile idiopathic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012;38:355–72.
11. Otten MH, Anink J, Spronk S. et al. Efficacy of biological agents in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review using indirect comparisons. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1806–12. Doi:10.1136/annrheumdis-2012-201991.
12. Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB. et al. Textbook of pediatric rheumatology. 5th edn. *Elsevier Saunders, Philadelphia*. 2016.
13. Sandborg C, Mellins ED. A new era in the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367:2439–40.
14. Wallace CA, Giannini EH, Huang B. et al. American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63:929–36.
15. Wallace CA, Giannini EH, Spalding SJ. et al. Trial of early aggressive therapy in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2012;64:2012–21.
16. Yokota S, Itoh Y, Morio T, Origasa H, Sumitomo N, Tomobe M. Tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis in a real world clinical setting: results from 1 year of post marketing surveillance follow up of 417 patients in Japan. *Ann Rheum Dis*. 2015. Doi:10.1136/annrheumdis-2015-207818. pii: annrheumdis-2015-207818.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Критерии оценки эффективности противоревматической терапии у пациентов с ЮА

Эффективность терапии ЮА оценивается по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) – АКРпеди.

Для оценки эффекта по критериям АКРпеди используются следующие показатели:

- число суставов с признаками активного воспаления;
- число суставов с ограничением функции;
- СОЭ или сывороточная концентрация С-реактивного белка;
- общая оценка врачом активности болезни (с помощью 100-мм визуальной аналоговой шкалы — ВАШ);
- оценка пациентом или его родителем общего самочувствия (с помощью ВАШ);
- оценка функциональной способности с помощью опросника СНАQ.

Показатели АКРпеди 30, 50 и 70 определяются как улучшение, соответственно, на 30, 50 или 70% по сравнению с исходным значением не менее, чем 3 из 6 показателей при возможном ухудшении на 30 % не более чем 1 показателя.

Неэффективность препарата констатируется в случае отсутствия 30% улучшения по критериям АКРпеди в течение 3 месяцев.

Критерии ремиссии (C. Wallace et al., 2011):

- отсутствие суставов с активным артритом;
- отсутствие лихорадки, сыпи, серозита, спленомегалии или генерализованной лимфаденопатии, типичных для ювенильного артрита;
- отсутствие активного увеита;
- нормальный показатель СОЭ и (или) СРБ;
- отсутствие активности болезни по общей оценке врача (по ВАШ);
- утренняя скованность меньше 15 минут.

Чтобы констатировать *отсутствие активности болезни* (неактивная фаза болезни), пациент должен удовлетворять всем перечисленным критериям.

Фармакологическая клиническая ремиссия устанавливается в случае, если болезнь находится в неактивном состоянии на фоне лекарственной терапии в течение 6 мес подряд.

Нефармакологическая клиническая ремиссия устанавливается в случае, если болезнь находится в неактивном состоянии в течение 12 месяцев подряд без противоревматических препаратов.

Показатель «Продолжительность ремиссии» выражается в месяцах, прошедших с момента наступления неактивной фазы болезни.

ЮВЕНИЛЬНЫЙ АРТРИТ

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 метаанализов
- 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 просили 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 просили 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

Уровни доказательности используемых медицинских технологий по определению Центра доказательной медицины Оксфордского университета:

Класс (уровень) I (A) — большие двойные слепые плацебоконтролируемые исследования, а также данные, полученные при метаанализе нескольких рандомизированных контролируемых исследований.

Класс (уровень) II (B) — небольшие рандомизированные и контролируемые исследования, при которых статистические данные построены на небольшом числе больных.

Класс (уровень) III (C) — нерандомизированные клинические исследования на ограниченном количестве пациентов.

Класс (уровень) IV (D) — выработка группой экспертов консенсуса по определенной проблеме.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Ювенильный артрит (ЮА) — артрит неустановленной причины, длительностью более 6 недель, развивающийся у детей в возрасте не старше 16 лет при исключении другой патологии суставов

Код по МКБ-10

M08.0 Юношеский (ювенильный) ревматоидный артрит.

M08.3 Юношеский (ювенильный) полиартрит (серонегативный).

M08.4 Пауциартикулярный юношеский (ювенильный) артрит.

M08.8 Другие ювенильные артриты.

M08.9 Юношеский артрит неустановленный.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Ювенильный артрит — одно из наиболее частых и самых инвалидизирующих ревматических заболеваний, встречающихся у детей. Заболеваемость ЮА составляет от 2 до 16 на 100 тыс. детского населения в возрасте до 16 лет. Распространенность ЮА в разных странах колеблется от 0,05 до 0,6%. На территории Российской Федерации распространенность ЮА у детей до 18 лет достигает 62,3, первичная заболеваемость — 16,2 на 100 тыс., в том числе у подростков 116,4 и 28,3, у детей до 14 лет — 45,8 и 12,6, соответственно. Чаще артритом (ЮА) болеют девочки. Смертность — в пределах 0,5–1%.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Ювенильный артрит — мультифакториальное заболевание.

Первичный антиген неизвестен. Чужеродный антиген поглощается и перерабатывается антигенпрезентирующими клетками (дендритными, макрофагами, В лимфоцитами и др.), которые в свою очередь презентуют его (или информацию о нем) Т лимфоцитам. Взаимодействие антигенпрезентирующей клетки с CD4+-лимфоцитами стимулирует синтез ими соответствующих цитокинов. Интерлейкин 2, вырабатываемый при активации Th1, взаимодействует со специфическими ИЛ 2-рецепторами, что вызывает клональную экспансию Т лимфоцитов и стимулирует рост В лимфоцитов. Последнее приводит к массивному синтезу иммуноглобулина (Ig) G плазматическими клетками,

повышает активность естественных киллеров (Natural Killer, NK) и активирует макрофаги. ИЛ 4, синтезируемый Th2-клетками, вызывает активацию гуморального звена иммунитета (что проявляется возрастающим синтезом антител), стимуляцию эозинофилов и тучных клеток, а также развитие аллергических реакций. Активированные клетки (макрофаги, Т и В лимфоциты и др.) синтезируют провоспалительные цитокины ИЛ 1, ИЛ 6, ИЛ 8, ИЛ 17, фактор некроза опухолей α (ФНО- α) и др. Гиперпродукция провоспалительных цитокинов лежит в основе неоваскулогенеза; повреждения синовиальной оболочки сустава, хряща (а впоследствии и кости), а также в основе развития системных проявлений болезни и трансформации острого иммунного воспаления (свойственного ранней стадии ювенильного артрита) в хроническое с развитием паннуса и необратимым разрушением суставных структур.

КЛАССИФИКАЦИЯ

В настоящее время общепринятой является классификация ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) Всемирной лиги ревматологических ассоциаций (International League of Associations for Rheumatology, ILAR) 2-го пересмотра (Эдмонтон, 2001).

1. Системный ювенильный идиопатический артрит*.
2. Олигоартикулярный ювенильный идиопатический артрит.
3. Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит, РФ-негативный.
4. Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит, РФ-позитивный.
5. Ювенильный псориатический артрит*.
6. Артрит, ассоциированный с энтезитом*.
7. Недифференцированный артрит (артрит, не отвечающий критериям какой-либо категории или отвечающий критериям более чем 2 из представленных категорий)*.

ПРИМЕРЫ ДИАГНОЗОВ

- **Пример № 1.** Пауциартикулярный ювенильный артрит (олигоартикулярный ювенильный идиопатический артрит персистирующий), низкая активность.
- **Пример № 2.** Ювенильный ревматоидный артрит, серопозитивный (полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит, серопозитивный), высокая активность.

Примечание. * — рассматриваются в отдельных клинических рекомендациях.

ПАУЦИАРТИКУЛЯРНЫЙ ЮВЕНИЛЬНЫЙ АРТРИТ (ОЛИГОАРТИКУЛЯРНЫЙ ЮВЕНИЛЬНЫЙ ИДИОПАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ – КЛАССИФИКАЦИЯ ILAR, 2001)

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Артрит с поражением от одного до четырех суставов в течение первых 6 месяцев болезни.

Код по МКБ-10

M08.4 Пауциартикулярный юношеский (ювенильный) артрит.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

На долю олигоартикулярного ЮИА приходится 50% всех случаев заболевания. Развивается преимущественно у детей в возрасте от 1 года до 5 лет. Чаще болеют девочки (85%).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Начало заболевания чаще острое.

Суставной синдром

В течение первых 6 месяцев болезни типично поражение ≤ 4 суставов. Наиболее часто в процесс вовлекаются коленные (89%) и голеностопные (36%) суставы, реже — мелкие суставы пальцев кистей и стоп (6%), локтевые, тазобедренные, лучезапястные и челюстно-височные (3%). Развивается выраженная атрофия мышц, расположенных проксимальнее сустава, вовлеченного в патологический процесс; отмечается ускоренный рост эпифизов костей пораженных суставов. При асимметричном гоните пораженная конечность удлиняется, и формируется варусная деформация голени.

Внесуставные проявления

Передний увеит (ирит, передний циклит, иридоциклит) развивается у 20% больных олигоартикулярным ЮИА. Передний увеит может дебютировать за несколько лет до развития суставного синдрома. Средний возраст дебюта увеита — 2 года. Чаще болеют девочки. Частота заболевания выше при формах, отличающихся ранним началом.

Увеит, как правило, характеризуется бессимптомным подострым или хроническим течением и диагностируется при снижении зрения и формировании катаракты. В большинстве случаев наблюдается двусторонний увеит.

При офтальмоскопии выявляют следующие признаки:

- изменения эндотелия роговицы в виде реакции запотелости, отложения на эндотелии форменных элементов;
- образование роговичных преципитатов (агрегаты воспалительных клеток, которые располагаются в нижней половине роговицы, формируя треугольник);
- лентовидную дистрофию роговицы с различной степенью кальцификации и утолщения роговицы (классический признак увеита, ассоциированного с ЮИА);
- гиперемию и отек радужной оболочки, сглаженность ее рисунка, появление экссудативно-фибринозных отложений, иногда геморрагий;
- формирование перихрусталиковых пленок в области зрачка, задних синехий, связывающих край радужной оболочки с передней поверхностью хрусталика, что приводит к изменению формы зрачка.

ТЕЧЕНИЕ

Приблизительно у 40% пациентов развивается ремиссия. Более чем у 50% пациентов сохраняется активность болезни, у 40% из них олигоартрит трансформируется в полиартрит, но число пораженных суставов меньше, чем при полиартрите, в дебюте заболевания. При длительном течении болезни после клинической ремиссии может развиваться остеоартрит.

ОСЛОЖНЕНИЯ

- Локальное нарушение роста конечностей.
- Контрактуры суставов.

ДИАГНОСТИКА

Лабораторные исследования

Клинический анализ крови: гематологические показатели могут быть нормальными, в ряде случаев выявляются умеренная гипохромная анемия и повышение СОЭ.

Биохимический и иммунологический анализы крови: у большинства больных — в пределах нормы; возможны повышение концентрации СРБ, IgM, IgG, а также наличие антинуклеарного фактора (АНФ).

Инструментальные исследования

Рентгенография, КТ суставов. Рентгенологические изменения не отличаются от таковых при других вариантах ЮИА, но менее выражены. На ранних стадиях сужение суставных щелей может наблюдаться у 5% больных, эрозии — у 10%, ускорение роста кости — у 20% (наиболее часто при поражении коленного сустава).

МРТ суставов: синовит, увеличение количества синовиальной жидкости, отек костного мозга.

Консультация офтальмолога необходима для диагностики увеита. Всем пациентам с артритом проводят офтальмоскопию.

КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ

Олигоартикулярный ЮИА — артрит с поражением от одного до четырех суставов в течение первых 6 месяцев болезни. Выделяют 2 варианта:

- **персистирующий олигоартрит:** артрит с поражением 1–4 суставов в течение всей болезни;
- **распространившийся олигоартрит:** поражение ≥ 5 суставов после 6 месяцев болезни.

Диагноз олигоартикулярного ЮИА не может быть установлен при наличии:

- псориаза (в том числе в анамнезе) у пациента или его родственников первой линии родства (родители, сибсы);
- артрита, ассоциированного с HLA-B27, у мальчиков в возрасте старше 6 лет;
- анкилозирующего спондилита; артрита, ассоциированного с энтезитом; сакроилеита в сочетании с воспалительными заболеваниями кишечника; синдрома Рейтера; острого переднего увеита или одного из перечисленных заболеваний у родственников первой линии родства;
- положительного РФ класса IgM минимум в 2 пробах, взятых с интервалом не менее 3 месяцев;
- системного ЮИА у пациента.

Дифференциальный диагноз необходимо проводить со следующими заболеваниями:

- артрит, ассоциированный с энтезитом;
- псориатический артрит;
- остеомиелит;
- артрит, ассоциированный с инфекцией (асептический артрит, реактивный артрит);
- злокачественные новообразования (лейкоз, нейробластома, саркома, гистиоцитоза);
- гемофилия;
- травма;
- семейная средиземноморская лихорадка;
- виллонодулярный синовит;
- саркоидоз;
- синдром Блау;
- туберкулез;

- доброкачественные новообразования костей и мягких тканей.

ОЦЕНКА АКТИВНОСТИ

Общая оценка врачом текущей активности заболевания

Оценка текущей активности заболевания проводится по 100 мм визуальной аналоговой шкале (ВАШ), где 0 мм соответствует отсутствию активности, 100 мм — очень тяжелому состоянию пациента.

Критерии активности (ACR, 2011)

■ Низкая (наличие всех перечисленных критериев):

- число пораженных суставов ≤ 1 ;
- СОЭ или СРБ в норме;
- оценка активности болезни врачом по ВАШ ≤ 3 из 10 баллов;
- оценка общего состояния пациентом или родителем по ВАШ ≤ 2 из 10 баллов.

■ Средняя (по наличию критериев не соответствует низкой и высокой):

- наличие > 1 критерия низкой степени и < 3 — высокой.

■ Высокая (наличие ≥ 3 критериев):

- число пораженных суставов ≥ 2 ;
- показатель СОЭ или СРБ выше нормы в 2 раза;
- оценка активности болезни врачом по ВАШ ≥ 7 из 10 баллов;
- оценка общего состояния пациентом или родителем по ВАШ ≥ 4 из 10 баллов.

Оценка состояния здоровья по адаптированному к детскому возрасту опроснику (Childhood Health Assessment Questionnaire, CHAQ)

Оценка индекса функциональной недостаточности (ФН) проводится с помощью родительской версии специального опросника CHAQ. Минимальное значение индекса функциональной недостаточности — 0, максимальное — 3. Чем меньше значение, тем лучше функциональная способность пациента.

ЛЕЧЕНИЕ

Немедикаментозное лечение

Режим. В периоды обострения заболевания следует ограничивать двигательный режим ребенка. Полная иммобилизация суставов с наложением лангет противопоказана, так как способствует развитию контрактур, атрофии мышечной ткани, усугублению остеопороза, быстрому развитию анкилоза. Физические упражнения помогают сохранить функциональную активность суставов. Полезны езда на велосипеде, плавание, прогулки. Бег, прыжки, активные игры нежелательны. 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 продуктов с повышенным содержанием кальция и витамина D для профилактики остеопороза.

Лечебная физкультура — важнейший компонент лечения ювенильного артрита. Необходимы ежедневные упражнения для увеличения объема движений в суставах, устранения сгибательных контрактур, восстановления мышечной массы. При поражении тазобедренных суставов — тракционные процедуры на пораженную конечность после предварительной консультации ортопеда; хождение на костылях. В период развития коксита и асептического некроза тазобедренных суставов передвижение больного без костылей противопоказано. Лечебную физкультуру проводить в соответствии с индивидуальными возможностями больного.

Ортопедическая коррекция. Статические ортезы типа шин, лонгет, стелек и динамические отрезки в виде легких съемных аппаратов. Для статических ортезов необходима прерывистость иммобилизации: их следует носить или надевать в свободное от занятий время и в течение дня обязательно снимать для стимуляции мышечной системы во время физических упражнений, занятий, трудотерапии, туалета. При выраженном остеопорозе в грудном и поясничном отделах позвоночника — ношение корсета или реклинирующей системы; при поражении суставов шейного отдела позвоночника — головодержателя (мягкого, жесткого).

Медикаментозное лечение

Критерии оценки эффективности противоревматической терапии представлены в Приложении.

Нестероидные противовоспалительные препараты (В) применяют при низкой активности болезни, отсутствии контрактур в суставах и факторов неблагоприятного прогноза. Монотерапия нестероидными противовоспалительными препаратами длится не более 2 месяцев.

Глюкокортикостероиды и иммунодепрессанты. При наличии активного артрита проводят внутрисуставные инъекции ГК: *бетаметазон* (В) — не чаще 1 раза в 6 мес, *триамцинолона гексацетонид* (В) — не чаще 1 раза в 4 мес. В случае неэффективности НПВП назначают *метотрексат* (С) под-

кожно в дозе 15 мг/м² на введение 1 раз в нед или внутримышечно. При высокой и средней активности болезни вне зависимости от факторов неблагоприятного прогноза, а также при низкой активности болезни и наличии факторов неблагоприятного прогноза лечение метотрексатом начинают сразу после верификации диагноза.

Генно-инженерные биологические препараты. В случае неэффективности метотрексата через 3 мес (отсутствие 30% улучшения по критериям ACR, при необходимости — раньше) и/или его непереносимости применяются ингибиторы ФНО-α: *адалimumаб* (С) подкожно в дозе 24 мг/м² на введение 1 раз в 2 нед в сочетании с метотрексатом в дозе 15 мг/м² на введение 1 раз в нед, или *этанерцепт* (С) подкожно в дозе 0,4 мг/кг на введение 2 раза в нед в сочетании с метотрексатом в дозе 15 мг/м² на введение 1 раз в нед.

При неэффективности первого ингибитора ФНО-α в течение 4 мес (недостижение стадии неактивной болезни, при необходимости — раньше) и/или его непереносимости — переключение на *второй ингибитор ФНО-α* (D) или препарат с другим механизмом действия — *абатацепт* (D) в дозе 10 мг/кг на введение внутривенно по схеме 0-я; 2–4-я нед, далее каждые 4 нед в комбинации с метотрексатом в дозе 15 мг/м² на введение 1 раз в нед. Этанерцепт и адалimumаб могут применяться в качестве монотерапии.

Хирургическое лечение

Эндопротезирование суставов.

ИСХОДЫ И ПРОГНОЗ

Смертность очень низкая. У 10% больных с увеитом развивается слепота.

Факторы неблагоприятного прогноза (ACR, 2011):

- поражение тазобедренных суставов или шейного отдела позвоночника;
- поражение голеностопного или лучезапястного сустава и значительное или продолжительное повышение лабораторных показателей;
- деструкция суставов по данным радиологического обследования (эрозии суставных поверхностей или сужение межсуставных щелей).

ЮВЕНИЛЬНЫЙ ПОЛИАРТРИТ, СЕРОНЕГАТИВНЫЙ (ПОЛИАРТИКУЛЯРНЫЙ ЮВЕНИЛЬНЫЙ ИДИОПАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ РФ-НЕГАТИВНЫЙ – КЛАССИФИКАЦИЯ ILAR, 2001)

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Артрит с поражением ≥ 5 суставов в течение первых 6 месяцев болезни, тест на РФ — отрицательный.

Код по МКБ-10

M08.3 Юношеский (ювенильный) полиартрит, серонегативный.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

На долю полиартикулярного ЮИА РФ-негативного приходится менее 20–30% всех случаев ЮИА. Развивается у детей в возрасте от 1 года до 15 лет. Чаще болеют девочки (90%).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Дебют болезни может быть острым, но у большинства пациентов он постепенный, с вовлечением в процесс новых суставов.

Суставной синдром

Утренняя скованность и скованность в движениях после состояния покоя могут наблюдаться несколько часов или в течение всего дня. Суставы опухают, могут быть теплыми на ощупь, цвет кожи над суставами не изменяется. Поражаются преимущественно коленные, лучезапястные и голеностопные суставы. Мелкие суставы рук и ног могут вовлекаться в процесс как на ранних, так и на поздних стадиях болезни. Наиболее часто поражаются II и III пьстно-фаланговые и проксимальные межфаланговые суставы. Часто вовлекаются в процесс челюстно-височные суставы, и формируется «птичья челюсть». Поражение шейного отдела позвоночника на ранних стадиях болезни в большинстве случаев не диагностируется. Число пораженных суставов больше, чем при РФ-позитивном полиартикулярном ЮИА, а характер суставного синдрома более асимметричный. У 20% больных уже в дебюте развивается коксит с нарушением функции тазобедренных суставов. У отдельных пациентов клинические симптомы воспаления в суставах и гипертрофия синовиальной оболочки отсутствуют; в них отмечаются скованность, прогрессирующие контрактуры, ассоциированные с воспалительными изменениями лабораторных показателей. Такое состояние полу-

чило название сухого синовита. Его критериями являются:

- боль и скованность в суставах в течение 3 месяцев;
- минимальные воспалительные изменения в суставах;
- физикально не определяемое утолщение синовиальной оболочки, сочетающееся со скованностью > 1 ч;
- нарушение функции в суставах (с контрактурами или без них);
- улучшение функции в суставах и уменьшение выраженности симптомов заболевания на фоне лекарственной терапии.

Внесуставные проявления

Увеит наблюдается у 15% детей с дебютом болезни в раннем возрасте. Выявляются амиотрофия и задержка роста, особенно выраженная при раннем начале и высокой активности заболевания. Нередок субфебрилитет; при физикальном исследовании обнаруживается лимфаденопатия.

ТЕЧЕНИЕ

Течение артрита у большинства пациентов относительно доброкачественное. У 10% пациентов развиваются тяжелые деструктивные изменения в основном в тазобедренных и челюстно-височных суставах.

ОСЛОЖНЕНИЯ

- Сгибательные контрактуры в суставах.
- Нарушение роста.
- Снижение остроты зрения и развитие слепоты вследствие активного течения увеита.

ДИАГНОСТИКА

Лабораторные исследования

Клинический анализ крови: гипохромная анемия, невыраженный нейтрофильный лейкоцитоз, повышение СОЭ.

Биохимические и иммунологические исследования крови: повышение концентрации СРБ, IgM, IgG. Положительный антинуклеарный фактор (АНФ) у детей с дебютом в раннем возрасте, отрицательный РФ.

Инструментальные исследования

Рентгенологическое исследование. Определяется сужение суставных щелей. Через 2 года от дебюта заболевания анкилоз в суставах запястья развивается у 12% пациентов, через 6 лет — у 43%. На поздних стадиях анкилоз возникает в апофизальных суставах II и III шейных позвонков.

КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ

Полиартикулярный ЮИА РФ-негативный — артрит с поражением ≥ 5 суставов в течение первых 6 месяцев болезни, тест на РФ — отрицательный.

Диагноз полиартикулярного ЮИА РФ-негативного не может быть установлен при наличии:

- псориаза (в том числе в анамнезе) у пациента или его родственников первой линии родства (родители, сибсы);
- артрита, ассоциированного с HLA-B27, у мальчиков в возрасте старше 6 лет;
- анкилозирующего спондилита; артрита, ассоциированного с энтезитом; сакроилеита в сочетании с воспалительными заболеваниями кишечника; синдрома Рейтера; острого переднего увеита или одного из перечисленных заболеваний у родственников первой линии родства;
- положительного РФ класса IgM минимум в 2 пробах, взятых с интервалом не менее 3 месяцев;
- системного ЮИА у пациента.

Дифференциальный диагноз необходимо проводить со следующими заболеваниями:

- системная красная волчанка;
- перекрестные (overlap) синдромы, включающие смешанное заболевание соединительной ткани;
- гипертрофическая остеоартропатия;
- прогрессирующая псевдоревматическая артропатия;
- острая ревматическая лихорадка;
- реактивный артрит;
- бактериальный эндокардит;
- туберкулез.

ОЦЕНКА АКТИВНОСТИ

Общая оценка врачом текущей активности заболевания

Оценка текущей активности заболевания проводится по 100 мм ВАШ, где 0 мм соответствует отсутствию активности, 100 мм — очень тяжелому состоянию пациента.

Критерии активности (ACR, 2011)

■ **Низкая (наличие всех критериев):**

- число пораженных суставов < 4 ;
- СОЭ или СРБ в норме;
- оценка активности болезни врачом по ВАШ ≤ 4 из 10 баллов;

- оценка общего состояния пациентом или родителем по ВАШ ≤ 2 из 10 баллов.

■ **Средняя (по наличию критериев не соответствует низкой и высокой):**

- наличие > 1 критерия низкой степени и < 3 — высокой.

■ **Высокая (наличие ≥ 3 критериев):**

- число пораженных суставов > 8 ;
- СОЭ или СРБ выше нормы в 2 раза;
- оценка активности болезни врачом по ВАШ ≥ 7 из 10 баллов;
- оценка общего состояния пациентом или родителем по ВАШ ≥ 5 из 10 баллов.

CHAQ

Оценка индекса ФН проводится с помощью родительской версии специального опросника CHAQ. Минимальное значение индекса функциональной недостаточности — 0, максимальное — 3. Чем меньше значение, тем лучше функциональная способность пациента.

ЛЕЧЕНИЕ

Немедикаментозное лечение

Режим. В периоды обострения заболевания следует ограничивать двигательный режим ребенка. Полная иммобилизация суставов с наложением лангет противопоказана, так как способствует развитию контрактур, атрофии мышечной ткани, усугублению остеопороза, быстрому развитию анкилоза. Физические упражнения способствуют сохранению функциональной активности суставов. Полезны езда на велосипеде, плавание, прогулки. Бег, прыжки, активные игры нежелательны. 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 продуктов с повышенным содержанием кальция и витаминов D для профилактики остеопороза.

Лечебная физкультура — важнейший компонент лечения юношеского артрита. Необходимы ежедневные упражнения для увеличения объема движений в суставах, устранения сгибательных контрактур, восстановления мышечной массы. При поражении тазобедренных суставов — тракционные процедуры на пораженную конечность после предварительной консультации ортопеда, хождение на костылях. В период развития коксита и асептического некроза тазобедренных суставов передвижение больного без костылей противопоказано. Лечебную физкультуру проводить в соответствии с индивидуальными возможностями больного.

Ортопедическая коррекция. Статические ортезы типа шин, лонгет, стелек и динамические отрезки

в виде легких съемных аппаратов. Для статических ортезов необходима прерывистость иммобилизации: их следует носить или надевать в свободное от занятий время и в течение дня обязательно снимать для стимуляции мышечной системы во время физических упражнений, занятий, трудотерапии, туалета. При выраженном остеопорозе в грудном и поясничном отделах позвоночника — ношение корсета или реклинирующей системы; при поражении суставов шейного отдела позвоночника — головодержателя (мягкого, жесткого).

Медикаментозное лечение

Критерии оценки эффективности противоревматической терапии представлены в Приложении.

Нестероидные противовоспалительные препараты (С) применяют до верификации диагноза. Моновариант НПВП проводят не более 2 мес.

Глюкокортикостероиды и иммунодепрессанты. При наличии выраженного артрита в качестве bridge(мост)-терапии проводят внутрисуставные инъекции ГК: бетаметазон (В) — не чаще 1 раза в 6 мес или триамцинолона гексацетонид (В) — не чаще 1 раза в 4 мес. При высокой активности болезни и отсутствии факторов неблагоприятного прогноза, а также при средней активности болезни и наличии факторов неблагоприятного прогноза сразу после верификации диагноза назначают метотрексат подкожно или внутримышечно (В) в дозе 15 мг/м² на введение 1 раз в нед или лефлуномид (В) в дозе 0,6 мг/кг в сут (не более 20 мг/сут).

Генно-инженерные биологические препараты. При непереносимости и/или неэффективности метотрексата или лефлуномида в течение 3 мес или при высокой или средней активности болезни вне зависимости от наличия факторов неблагоприятного прогноза

применяют ингибиторы ФНО-α: адалимумаб (В) в дозе 24 мг/м² на введение подкожно 1 раз в 2 нед в сочетании с метотрексатом в дозе 15 мг/м² на введение 1 раз в нед, или этанерцепт (В) подкожно в дозе 0,4 мг/кг на введение 2 раза в нед в сочетании с метотрексатом в дозе 15 мг/м² на введение 1 раз в нед, или абатацепт (В) внутривенно в дозе 10 мг/кг на введение по схеме 0, 2-я, 4-я нед, далее каждые 4 нед в комбинации с метотрексатом в дозе 15 мг/м² на введение 1 раз в нед (предпочтительнее при полиартикулярном ЮИА РФ-позитивном), или тоцилизумаб (В) внутривенно у детей с массой тела > 30 кг в дозе 8 мг/кг на введение, у детей с массой тела ≤ 30 кг — в дозе 10 мг/кг на введение 1 раз в 4 нед.

В случае неэффективности первого ингибитора ФНО-α в течение 4 мес (недостижение стадии неактивной болезни, при необходимости — раньше) и/или его непереносимости применяют второй ингибитор ФНО-α (С) или абатацепт (D), или тоцилизумаб (D). Этанерцепт и адалимумаб могут применяться в качестве монотерапии.

Хирургическое лечение

Эндопротезирование суставов.

ИСХОДЫ И ПРОГНОЗ

Все дети с ранним дебютом полиартикулярного ЮИА РФ-негативного имеют неблагоприятный прогноз, высокий риск развития тяжелого деструктивного артрита, инвалидизации по состоянию опорно-двигательного аппарата.

Фактор неблагоприятного прогноза (ACR, 2011):

- поражение тазобедренных суставов.

ЮВЕНИЛЬНЫЙ РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ, СЕРОПОЗИТИВНЫЙ (ПОЛИАРТИКУЛЯРНЫЙ ЮВЕНИЛЬНЫЙ ИДИОПАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ РФ-ПОЗИТИВНЫЙ – КЛАССИФИКАЦИЯ ILAR, 2001)

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Артрит с поражением ≥ 5 суставов в течение первых 6 месяцев болезни, тест на РФ — положительный в 2 пробах, взятых с интервалом не менее 3 месяцев.

Код по МКБ-10

M08.0 Юношеский (ювенильный) ревматоидный артрит, серопозитивный.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

На долю полиартикулярного ЮИА РФ-положительного приходится от 3 до 10% всех случаев ЮИА. Развивается у детей в возрасте от 8 до 15 лет. Чаще болеют девочки (80%).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Дебют заболевания может быть острым, но, как правило, постепенный, с вовлечением в процесс новых суставов.

Суставной синдром

Развивается симметричный полиартрит с поражением крупных и мелких суставов конечностей. В первую очередь поражаются межфаланговые, метакарпофаланговые и проксимальные межфаланговые суставы кистей, плюснефаланговые и межфаланговые суставы стоп. В процесс также вовлекаются шейный отдел позвоночника и челюстно-височные суставы. В отличие от пациентов с полиартикулярным ЮИА РФ-негативным «птичья челюсть» формируется редко в связи с более поздним (по возрасту) дебютом заболевания. Наиболее быстро ограничение функции развивается в лучезапястных суставах с формированием деформаций. Деформации включают ульнарную девиацию запястья и метакарпофаланговых суставов, изменение суставов по типу «бутоньерки» и «шеи лебедя». Деформации также развиваются в суставах ног и включают *hallux valgus*, молотообразное искривление пальцев и др.

Внесуставные проявления

Общие проявления: слабость, потеря массы тела, редко — лихорадка.

Ревматоидные узелки служат наиболее частыми экстраартикулярными проявлениями. Они возникают у 30% пациентов на первом году болезни. Могут локализоваться дистальнее локтевого отростка (*olecranon*) и на других костных выступах, в области ахиллова сухожилия и других местах. Узелки плотные, подвижные, безболезненные, однако надавливание может вызвать боль. Наличие ревматоидных узелков — фактор неблагоприятного прогноза.

Васкулит развивается редко.

Синдром Фелти проявляется нейтропенией, спленомегалией, ассоциированной с частыми инфекциями. Развивается редко. Костный мозг — нормоклеточный.

Поражение легких и сердечно-сосудистой системы. Может развиваться недостаточность аортального клапана. Симптомы поражения сердца появляются через 4–17 лет от дебюта болезни. Шумы в сердце могут выслушиваться уже через 1 год от дебюта. Со стороны легких — лимфоидный интерстициальный пневмонит или облитерирующий бронхиолит. Симптомы поражения легких появляются через 10–20 лет от дебюта заболевания и включают тахипноэ, диспноэ, непродуктивный кашель, лихорадку; при аускультации — крепитацию.

ТЕЧЕНИЕ

Частота ремиссий самая низкая среди всех вариантов ЮИА — от 0 до 5%. При своевременно начатой адекватной терапии частота ремиссии достигает 65%.

ОСЛОЖНЕНИЯ

- Сгибательные контрактуры в суставах.
- Амилоидоз.
- Сердечная и легочная недостаточность.

ДИАГНОСТИКА

Лабораторные исследования

Клинический анализ крови: гипохромная анемия, невыраженный нейтрофильный лейкоцитоз, повышение СОЭ.

Биохимический и иммунологический анализы крови: повышение концентрации СРБ, IgM, IgG. По-

ложительный АНФ (у 80%), положительный РФ класса IgM, положительные антитела к циклическому цитруллиновому пептиду (у 57–90%).

Инструментальные исследования

Рентгенография суставов: сужение ставных щелей и эрозии кости в лучезапястных суставах, мелких суставах кистей, стоп и плечевых суставах появляются в течение первых 2 лет болезни.

В костях запястья разрушение хряща происходит в проксимальном запястном суставе и интеркарпальных суставах, что приводит к карпальному анкилозу и укорочению конечности. Часто развивается также атланта-аксиальное переразгибание.

КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ

Артрит с поражением ≥ 5 суставов в течение первых 6 месяцев болезни, тест на РФ — положительный в 2 тестах, проведенных в течение 3 месяцев.

Диагноз полиартикулярного ЮИА РФ-позитивного не может быть установлен при наличии:

- псориаса (в том числе в анамнезе) у пациента или его родственников первой линии родства (родители, сибсы);
- артрита, ассоциированного с HLA-B27, у мальчиков в возрасте старше 6 лет;
- анкилозирующего спондилита; артрита, ассоциированного с энтезитом; сакроилеита в сочетании с воспалительными заболеваниями кишечника; синдрома Рейтера; острого переднего увеита или одного из перечисленных заболеваний у родственников первой линии родства;
- системного ЮИА у пациента.

Дифференциальный диагноз необходимо проводить со следующими заболеваниями:

- системная красная волчанка;
- системная склеродермия и другие системные поражения соединительной ткани;
- системные васкулиты.

ОЦЕНКА АКТИВНОСТИ

Общая оценка врачом текущей активности заболевания

Оценка текущей активности заболевания проводится по 100 мм ВАШ, где 0 мм соответствует отсутствию активности, 100 мм — очень тяжелому состоянию пациента.

Критерии активности (ACR, 2011)

■ **Низкая (наличие всех критериев):**

- число пораженных суставов < 4 ;
- СОЭ или СРБ в норме;
- оценка активности болезни врачом по ВАШ ≤ 4 из 10 баллов;

- оценка общего состояния пациентом или родителем по ВАШ ≤ 2 из 10 баллов.

■ **Средняя (по наличию критериев не соответствует низкой и высокой):**

- наличие ≥ 1 критерия низкой степени и < 3 — высокой.

■ **Высокая (наличие ≥ 3 критериев):**

- число пораженных суставов > 8 ;
- СОЭ или СРБ выше нормы в 2 раза;
- оценка активности болезни врачом по ВАШ ≥ 7 из 10 баллов;
- оценка общего состояния пациентом или родителем по ВАШ ≥ 5 из 10 баллов.

СНАQ

Оценка индекса ФН проводится с помощью родительской версии специального опросника СНАQ. Минимальное значение индекса функциональной недостаточности — 0, максимальное — 3. Чем меньше значение, тем лучше функциональная способность пациента.

ЛЕЧЕНИЕ

Немедикаментозное лечение

Режим. В периоды обострения заболевания следует ограничивать двигательный режим ребенка. Полная иммобилизация суставов с наложением лангет противопоказана, так как способствует развитию контрактур, атрофии мышечной ткани, усугублению остеопороза, быстрому развитию анкилоза. Физические упражнения способствуют сохранению функциональной активности суставов. Полезны езда на велосипеде, плавание, прогулки. Бег, прыжки, активные игры нежелательны. 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 продуктов с повышенным содержанием кальция и витамина D для профилактики остеопороза.

Лечебная физкультура — важнейший компонент лечения юношеского артрита. Необходимы ежедневные упражнения для увеличения объема движений в суставах, устранения сгибательных контрактур, восстановления мышечной массы. При поражении тазобедренных суставов — тракционные процедуры на пораженную конечность после предварительной консультации ортопеда; хождение на костылях. В период развития коксита и асептического некроза тазобедренных суставов передвижение больного без костылей противопоказано. Лечебную физкультуру проводить в соответствии с индивидуальными возможностями больного.

Ортопедическая коррекция. Статические ортезы типа шин, лонгет, стелек и динамические отрезки в виде легких съемных аппаратов. Для статических ортезов

необходима прерывистость иммобилизации: их следует носить или надевать в свободное от занятий время и в течение дня обязательно снимать для стимуляции мышечной системы во время физических упражнений, занятий, трудотерапии, туалета. При выраженном остеопорозе в грудном и поясничном отделах позвоночника — ношение корсета или реклинирующей системы; при поражении суставов шейного отдела позвоночника — головодержателя (мягкого, жесткого).

Медикаментозное лечение

Критерии оценки эффективности противоревматической терапии представлены в Приложении.

Нестероидные противовоспалительные препараты (С) применяют до верификации диагноза (С).

Глюкокортикостероиды и иммунодепрессанты. При наличии выраженного артрита в качестве bridge(мост)-терапии проводят внутрисуставные инъекции ГК: *бетаметазон* (В) — не чаще 1 раза в 6 мес, *триамцинолона гексацетонид* (В) — не чаще 1 раза в 4 мес.

При тяжелом течении болезни назначают *глюкокортикостероиды per os* (А) в дозе не более 0,25 мг/кг/сут в сочетании с иммунодепрессантами.

При высокой активности болезни и отсутствии факторов неблагоприятного прогноза или при средней и низкой активности болезни и наличии факторов неблагоприятного прогноза сразу после верификации диагноза назначают *метотрексат* (В) подкожно или внутримышечно в дозе 15 мг/м² на введение 1 раз в нед, или *лефлуномид* (В) в дозе 0,6 мг/кг/сут (не больше 20 мг/сут).

Генно-инженерные биологические препараты.

При непереносимости и/или неэффективности метотрексата или лефлуномида через 3 мес или при высокой или средней активности болезни вне зависимости от наличия факторов неблагоприятного прогноза применяют ингибиторы ФНО-α: *адалимуаб* (В) подкожно в дозе 24 мг/м² на введение 1 раз в 2 нед в сочетании с метотрексатом в дозе 15 мг/м² на введение 1 раз в нед, или *этанерцепт* (В) подкожно в дозе 0,4 мг/кг на введение 2 раза в нед в сочетании с метотрексатом в дозе 15 мг/м² на введение 1 раз в нед, или *абатацепт* (В) внутривенно в дозе 10 мг/кг на введение по схеме 0-я; 2–4-я нед, далее каждые 4 нед в комбинации с метотрексатом в дозе 15 мг/м² на введение 1 раз в нед, или *тоцилизумаб* (В) внутривенно у детей с массой тела > 30 кг в дозе 8 мг/кг на введение и у детей с массой тела ≤ 30 кг в дозе 10 мг/кг на введение — 1 раз в 4 нед.

При неэффективности первого ингибитора ФНО-α в течение 4 мес (недостижение стадии неактивной болезни, при необходимости — раньше) и/или его непереносимости применяют *второй ингибитор ФНО-α* (С) или препарат с другим механизмом действия. Этанерцепт и адалимуаб могут применяться в качестве монотерапии.

Хирургическое лечение

Эндопротезирование суставов

ИСХОДЫ И ПРОГНОЗ

Все дети с полиартикулярным ЮИА РФ-позитивным имеют неблагоприятный прогноз, высокий риск развития тяжелого деструктивного артрита, инвалидизации по состоянию опорно-двигательного аппарата.

Летальные исходы связаны в первую очередь с развитием амилоидоза.

Критерии неблагоприятного прогноза (ACR, 2011):

- поражение тазобедренных суставов;
- положительный РФ или наличие антител к циклическому цитруллинированному пептиду.

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ

1. Всем детям — оформление статуса «ребенок-инвалид».
2. Обучение на дому показано детям, получающим ГИБП.
3. Во время посещения школы не показаны занятия физкультурой в общей группе.
4. Занятия ЛФК в стадии ремиссии болезни со специалистом, знакомым с особенностями патологии. Противопоказаны:
 - вакцинация;
 - введение гамма-глобулина;
 - инсоляция (пребывание на солнце);
 - смена климата;
 - переохлаждение (в том числе купание в водоемах);
 - физические и психические травмы;
 - контакты с домашними животными;
 - лечение иммуномодуляторами.

Обучение больного

Больной и его родители должны знать об основных клинических признаках, характере заболевания, факторах, провоцирующих обострение. Они должны быть детально информированы обо всех достоинствах и побочных эффектах ЛС, необходимости регулярного приема препаратов. Следует инструктировать больных о важности тщательного регулярного мониторинга проводимой терапии. При появлении побочных эффектов пациент должен знать о последовательности своих действий (временной отмене ЛС и обращении к врачу). Необходимо обучение самих пациентов и их родителей навыкам ежедневных тренировок, а также упражнениям лечебной физкультуры.

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 цитофлуориметром 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 том числе высокотехнологичной, медицинской помощи больным с юношеским артритом 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 — 28 дней.

Продолжительность лечения пациента в условиях дневного стационара — 14 дней.

Ведение пациента, получающего противоревматические препараты, иммунодепрессанты и/или ГИБП

До начала лечения всем пациентам — проведение реакции Манту и КТ грудной клетки для исключения туберкулеза.

Во время лечения:

- пациентам, получающим иммунодепрессанты, — проведение реакции Манту и КТ грудной клетки 1 раз в год;
- пациентам, получающим ГИБП, — проведение реакции Манту и КТ грудной клетки 1 раз в 6 месяцев.

Алгоритм действий при выявлении туберкулезной инфекции

При выявлении положительных туберкулиновых проб (реакция Манту: папула > 5 мм):

- направление на консультацию к врачу-фтизиатру для решения вопроса о проведении Диаскинтеста,

туберкулиновых проб с разведением, квантифероновый теста и назначении специфической химиотерапии при наличии показаний.

При выявлении активного туберкулезного процесса:

- метотрексат и ГИБП отменить;
- наблюдение у фтизиатра;
- проведение специфической противотуберкулезной химиотерапии;
- консультация по вопросу коррекции противоревматической терапии в ревматологическом отделении, инициировавшем лечение иммунодепрессантом и/или ГИБП.

В случае туберкулезной инфекции без очага:

- ГИБП отменить;
- лечение метотрексатом в стандартной дозе продолжить;
- наблюдение у фтизиатра;
- проведение специфической противотуберкулезной химиотерапии в течение 3 месяцев;
- решение вопроса о возобновлении терапии ГИБП принимается в специализированном ревматологическом стационаре, инициировавшем терапию, после проведения курса специфической химиотерапии и разрешения фтизиатра.

Ведение пациента, получающего тоцилизумаб

Перед проведением инфузии тоцилизумаба:

- контроль клинического анализа крови: при снижении числа лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов инфузию отложить до нормализации показателей;
- контроль биохимического анализа крови (общий белок, белковые фракции, мочевины, креатинин, билирубин, калий, натрий, ионизированный кальций, АЛТ, АСТ, ГГТ, щелочная фосфатаза): при повышении уровня АЛТ, АСТ, билирубина, креатинина, мочевины инфузию отложить до нормализации показателей.

На следующий день после инфузии тоцилизумаба:

- контроль клинического анализа крови: при снижении абсолютного числа нейтрофилов $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$ — пропустить плановый прием иммунодепрессантов;
- после контрольного анализа крови через 5–7 дней: — при нормализации показателей — возобновить прием препарата; — при сохраняющихся изменениях — консультация ревматолога, при необходимости госпитализация.

При повторных эпизодах лейкопении и нейтропении:

- увеличить интервал между введениями до 3–4 недель у пациентов с системным ЮИА и до 5–6 недель — у пациентов с полиартикулярным ЮИА или снизить дозу тоцилизумаба до 8 мг/кг (после согласования с врачом, инициирующим терапию ГИБП);

- при сохраняющейся лейкопении и нейтропении — переключение на препарат с другим механизмом действия.

В случае инфекции кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки (целлюлит):

- инфузии тоцилизумаба не проводятся;
- консультация хирурга;
- местная терапия;
- антибактериальные препараты широкого спектра действия (амоксциллин, цефалоспорины 3-го или 4-го поколения внутримышечно или внутривенно).

При острой или обострении хронической инфекции:

- инфузии тоцилизумаба не проводятся;
- возобновление терапии не ранее чем через 1 неделю после выздоровления.

При развитии аллергических реакций на инфузию тоцилизумаба:

- при системных аллергических реакциях препарат отменить.

Ведение пациента, получающего ритуксимаб

Всем пациентам при назначении ритуксимаба:

- ко-тримоксазол + триметоприм *per os* в профилактической дозе 5 мг/кг в сут: постоянно на время лечения, а также в течение 1 года после его отмены. Цель — профилактика пневмоцистной инфекции.

В случае появления катаральных явлений, лихорадки и покашливания:

- отменить плановое введение ритуксимаба;
- КТ легких для исключения острой интерстициальной пневмонии;
- серологическое исследование крови: определение антител к пневмоцистам, хламидиям, микоплазмам, вирусу простого герпеса, цитомегаловирусу, 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 острой интерстициальной пневмонии по данным КТ (еще до получения результатов лабораторных исследований):

- отменить плановое введение ритуксимаба;
- ко-тримоксазол + триметоприм внутривенно в дозе 15 мг/кг в сут (по триметоприму) в течение 14–21 дня;
- кларитромицин внутривенно в дозе 15 мг/кг в сут в течение 14–21 дня;
- цефтриаксон внутривенно в дозе 20–80 мг/кг в сут в течение 14 дней.

В случае активной герпетической, ЦМВ, Эпштейна–Барр вирусной инфекции:

- отменить плановое введение ритуксимаба;

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

В случае сепсиса:

- отменить плановое введение ритуксимаба;
- антибактериальные препараты широкого спектра действия внутривенно: цефтриаксон в дозе 20–80 мг/кг в сут + амикацин в дозе 15 мг/кг в сут или нетилмицин в дозе 5–7,5 мг/кг в сут.

При неэффективности:

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

В случае инфекции кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки (целлюлит):

- отменить плановое введение ритуксимаба;
- наблюдение хирурга;
- местная терапия;
- антибактериальные препараты широкого спектра действия (амоксциллин, цефалоспорины 3-го или 4-го поколения внутримышечно или внутривенно).

В случае инфекции мочевыводящих путей:

- отменить плановое введение ритуксимаба;
- бактериологическое исследование мочи;
- антибактериальные препараты;
- уросептики.

При острой или обострении хронической инфекции:

- отменить плановое введение ритуксимаба;
- возобновление терапии не ранее чем через 1 неделю после выздоровления.

В случае тотального снижения сывороточного уровня всех иммуноглобулинов:

- отменить плановое введение ритуксимаба;
- человеческий нормальный внутривенный иммуноглобулин, содержащий IgA, IgG, IgM, внутривенно в дозе 2–8 мл/кг на курс с интервалом в 1 мес. Если не достигается достаточный уровень IgG, или происходит быстрое его понижение, дозу можно увеличить до 16 мл/кг или сократить интервал между инфузиями.

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

- отменить плановое введение ритуксимаба;
- введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (филграстим) подкожно в дозе 5–10 мкг/кг на введение в течение 3–5 дней при необходимости дольше, до полной нормализации числа лейкоцитов и нейтрофилов.

В случае фебрильной нейтропении (нейтропении, сопровождаемая лихорадкой):

- отменить плановое введение ритуксимаба;
- введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (филграстим) подкожно в дозе 5–10 мкг/кг на введение в течение 3–5 дней при необходимости дольше, до полной нормализации числа лейкоцитов и нейтрофилов;
- цефтриаксон внутривенно в дозе 20–80 мг/кг в сут до восстановления лейкоцитарной формулы и прекращения лихорадки.

Ведение пациента, получающего ингибиторы ФНО-α и абатацепт

Перед проведением инфузии инфликсимаба или абатацепта, инъекции адалимумабом, при применении этанерцепта 1 раз в 2 недели:

- контроль клинического анализа крови: при снижении числа лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов инфузию/инъекцию отложить до нормализации показателей;
- контроль биохимического анализа крови (общий белок, белковые фракции, мочевины, креатинин, билирубин, калий, натрий, ионизированный кальций, АЛТ, АСТ, ГГТ, щелочная фосфатаза): при повышении уровня АЛТ, АСТ, билирубина, креатинина, мочевины инфузию/инъекцию отложить до нормализации показателей.

При развитии аллергических реакций на инфузии (инъекции) ингибиторов ФНО-α абатацепта:

- местные инъекционные реакции: терапию продолжить под контролем врача-ревматолога;
- системные аллергические реакции: препараты отменить, переключить на второй ингибитор ФНО-α или абатацепт в соответствии с показаниями.

При появлении в сыворотке крови антинуклеарного фактора и/или антител к ДНК на фоне терапии ингибиторами ФНО-α:

- отменить ингибитор ФНО-α, назначить препарат с другим механизмом действия.

При острой или обострении хронической инфекции:

- отменить плановое введение ингибитора ФНО-α или абатацепта;
- возобновление терапии ингибиторами ФНО-α, абатацептом не ранее чем через 1 неделю после выздоровления;
- при применении инфликсимаба максимальная длительность перерыва между инфузиями — 12 недель. В случае перерыва более 12 недель инфликсимаб отменить в связи с высоким риском развития анафилактической реакции, переключить на адалимумаб или этанерцепт (по показаниям).

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/или иммунодепрессанты

Осмотр врачом-ревматологом — 1 раз в месяц.

Клинический анализ крови (концентрация гемоглобина, число эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ) — 1 раз в 2 недели.

Клинический анализ мочи — 1 раз в 2 недели.

Контроль биохимических показателей (общий белок, белковые фракции, мочевины, креатинин, билирубин, калий, натрий, ионизированный кальций, АЛТ, АСТ, ГГТ, щелочная фосфатаза) — 1 раз в 2 недели.

Контроль иммунологических показателей (СРБ; по показаниям — IgA, IgM, IgG, АНФ) — 1 раз в 3 месяца.

ЭКГ — 1 раз в 3 месяца.

УЗИ брюшной полости, сердца, почек — 1 раз в 6 месяцев.

Плановая госпитализация в ревматологическое отделение — 2 раза в год для проведения полного обследования и коррекции терапии.

Внеплановая госпитализация — в случае обострения заболевания.

Алгоритм действий при изменении лабораторных показателей

В случае снижения числа лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов ниже нормы:

- иммунодепрессанты отменить на 5–7 дней;
- после контрольного анализа крови через 5–7 дней: — при нормализации показателей возобновить прием препарата; — при сохраняющихся изменениях — консультация ревматолога, при необходимости госпитализация.

При повышении уровня мочевины, креатинина, АЛТ, АСТ, ГГТ, билирубина выше нормы:

- иммунодепрессанты отменить на 5–7 дней;
- после контрольного анализа крови через 5–7 дней: — при нормализации показателей возобновить прием препарата; — при сохраняющихся изменениях — консультация ревматолога, при необходимости госпитализация.

Ведение пациента, получающего тоцилизумаб

Осмотр врачом-ревматологом — 1 раз в 2 недели.

Клинический анализ мочи — 1 раз в 2 недели.

Клинический анализ крови — 1 раз в 2 недели.

Контроль биохимических показателей (мочевина, креатинин, билирубин, АЛТ, АСТ) — 1 раз в 2 недели.

Контроль иммунологических показателей (IgA, IgM, IgG, СРБ — 1 раз в 3 месяца; РФ, АНФ — по показаниям).

ЭКГ — 1 раз в 3 месяца.

УЗИ брюшной полости, сердца, почек — 1 раз в 6 месяцев.

Плановая госпитализация в ревматологическое отделение — 2 раза в год для проведения полного обследования и коррекции терапии.

Внеплановая госпитализация — в случае обострения болезни.

Алгоритм действий при изменении лабораторных показателей, появлении симптомов респираторной инфекции, лихорадки

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

- пропустить плановый прием иммунодепрессантов;
- после контрольного анализа крови через 5–7 дней:
 - при нормализации показателей возобновить прием препарата;
 - при сохраняющихся изменениях — консультация ревматолога, при необходимости госпитализация.

При повторных эпизодах лейкопении и нейтропении увеличить интервал между введениями до 3–4 недель у пациентов с системным ЮИА и до 5–6 недель — у пациентов с полиартикулярным ЮИА или снизить дозу тоцилизумаба до 8 мг/кг (после согласования с врачом, инициирующим терапию ГИБП)

При сохраняющейся лейкопении и нейтропении:

- переключение на препарат с другим механизмом действия.

При повышении уровня мочевины, креатинина, АЛТ, АСТ, билирубина выше нормы:

- пропустить плановый прием иммунодепрессантов;
- консультация в специализированном ревматологическом отделении, инициировавшем терапию тоцилизумабом;
- возобновление введения препарата после нормализации показателей.

При появлении кашля без лихорадки и при нормальных гематологических показателях:

- КТ органов грудной клетки для исключения острой пневмонии.

При выявлении пневмонии:

- антибактериальная терапия (амоксциллин + клавулановая кислота или цефтриаксон внутривенно).

При появлении лихорадки, кашля:

- срочная госпитализация в детское ревматологическое отделение, инициировавшее терапию тоцилизумабом.

Ведение пациента, получающего ритуксимаб

Осмотр врачом-ревматологом — 1 раз в 2 недели.

Клинический анализ крови — 1 раз в 2 недели (концентрация гемоглобина, число эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ).

Клинический анализ мочи — 1 раз в 2 недели.

Контроль биохимических показателей (общий белок, белковые фракции, мочевины, креатинин, билирубин, калий, натрий, ионизированный кальций, АЛТ, АСТ, ГГТ, щелочная фосфатаза) — 1 раз в 2 недели.

Контроль иммунологических показателей (IgA, IgM, IgG, СРБ, РФ, АНФ) — 1 раз в 3 месяца.

ЭКГ — 1 раз в 3 месяца.

УЗИ брюшной полости, сердца, почек — 1 раз в 6 месяцев.

Плановая госпитализация в ревматологическое отделение — 2 раза в год для проведения полного обследования и коррекции терапии.

Внеплановая госпитализация — в случае обострения болезни.

Алгоритм действий при изменении лабораторных показателей, появлении симптомов респираторной инфекции, лихорадки

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

- пропустить плановый прием иммунодепрессантов;
- консультация в специализированном ревматологическом отделении, инициировавшем терапию ритуксимабом;
- введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (филграстим) подкожно в дозе 5–10 мкг/кг на введение в течение 3–5 дней при необходимости дольше, до полной нормализации числа лейкоцитов и нейтрофилов.

В случае фебрильной нейтропении (нейтропения, сопровождаемая лихорадкой):

- пропустить плановый прием иммунодепрессантов;
- введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (филграстим) подкожно в дозе 5–10 мкг/кг на введение 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 в дозе 50–100 мг/кг в сут внутримышечно или внутривенно);
- срочная госпитализация в детское ревматологическое отделение федерального центра, инициировавшего терапию ритуксимабом.

При повышении уровня мочевины, креатинина, АЛТ, АСТ, ГГТ, билирубина выше нормы:

- пропустить плановый прием иммунодепрессантов;
- консультация в специализированном ревматологическом отделении, инициировавшем терапию ритуксимабом;
- возобновление приема иммунодепрессантов после нормализации показателей.

В случае катаральных явлений, лихорадки:

- пропустить плановый прием иммунодепрессантов;
- консультация в специализированном ревматологическом отделении, инициировавшем терапию ритуксимабом;

- КТ легких для исключения интерстициальной (атипичной) пневмонии (на раннем этапе, как правило, протекает бессимптомно, с последующим развитием дыхательной недостаточности);
- назначение ко-тримоксазола + триметоприма в дозе 15 мг/кг в сут, кларитромицина в дозе 15 мг/кг в сут, цефтриаксона в дозе 50–100 мг/кг в сут внутримышечно или внутривенно;
- срочная госпитализация в детское ревматологическое отделение федерального центра, инициировавшего терапию ритуксимабом.

Ведение пациента, получающего ингибиторы ФНО-α и абатацепт

Осмотр врачом-ревматологом — 1 раз в мес.

Клинический анализ крови (концентрация гемоглобина, число эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ) — 1 раз в 2 недели.

Контроль биохимических показателей (мочевина, креатинин, билирубин, АЛТ, АСТ) — 1 раз в 2 недели.

Контроль иммунологических показателей (СРБ, РФ) — 1 раз в 3 месяца; АНФ, антитела к двуспиральной ДНК — 1 раз в 6 месяцев.

ЭКГ — 1 раз в 3 месяца.

УЗИ брюшной полости, сердца, почек — 1 раз в 6 месяцев.

Плановая госпитализация в ревматологическое отделение — 2 раза в год для проведения полного обследования и коррекции терапии.

Внеплановая госпитализация — в случае обострения болезни.

Алгоритм действий при изменении лабораторных показателей, появлении симптомов респираторной инфекции, лихорадки, аллергических реакций

При снижении числа лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов ниже нормы:

- пропустить плановый прием иммунодепрессантов и генно-инженерного биологического препарата;
- после контрольного анализа крови через 5–7 дней:
 - при нормализации показателей возобновить применение препаратов;
 - при сохраняющихся изменениях — консультация ревматолога, при необходимости госпитализация.

При повышении уровня мочевины, креатинина, АЛТ, АСТ, билирубина выше нормы:

- пропустить плановый прием иммунодепрессантов и генно-инженерного биологического препарата;
- консультация в специализированном ревматологическом отделении, инициировавшем терапию ингибитором ФНО-α или абатацептом;
- возобновление введения препаратов после нормализации биохимических показателей.

При острой или обострении хронической инфекции:

- пропустить плановый прием иммунодепрессантов и ингибитора ФНО-α или абатацепта;
- возобновление терапии не ранее чем через 1 неделю после выздоровления.

При развитии аллергических реакций на инъекции (инфузии) ингибиторов ФНО-α или абатацепта:

- местные инъекционные реакции: терапию продолжить под контролем врача-ревматолога;
- системные аллергические реакции: препарат отменить.

ПОКАЗАНИЯ К ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИМ КОНСУЛЬТАЦИЯМ

1. Оценка показаний для госпитализации пациента в ревматологическое отделение федерального центра.
2. Консультация тяжелых пациентов для решения вопроса о необходимости и безопасности транспортировки больного в федеральный центр.
3. Консультация пациентов без установленного диагноза с подозрением на ЮА.
4. Консультация нетранспортабельных больных для решения вопроса о диагностике и лечении.
5. Консультация для решения вопроса об инициации терапии ГИБП при неэффективности терапии иммунодепрессантами в течение 3 месяцев.
6. Консультация для решения вопроса о переключении на другой ГИБП при неэффективности терапии ГИБП в течение 3 месяцев.
7. Коррекция терапии при непереносимости противоревматических препаратов.
8. Консультация больных, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи.

ПРОФИЛАКТИКА

Первичная профилактика не разработана, поскольку этиология 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 психоэмоциональных и физических нагрузок, при необходимости обучение детей на дому, посещение школы лишь при получении стойкой клинко-лабораторной ремиссии, ограничение контактов для уменьшения риска развития инфекционных заболеваний);
- предохранение от инсоляции (использование солнцезащитных кремов, ношение одежды, максимально закрывающей кожу, головных уборов с полями, отказ от поездок в регионы с высоким уровнем инсоляции);
- исключение применения УФО;
- введение гамма-глобулина осуществляется только при абсолютных показаниях.

СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева ЕИ. Ювенильный идиопатический артрит: клиническая картина, диагностика, лечение. *Вопросы современной педиатрии*. 2015;14(1):78–94.
2. Баранов АА, Алексеева ЕИ. Ювенильный артрит: клинические рекомендации для педиатров. Москва: *ПедиатрЪ*. 2013.
3. Баранов АА, Алексеева ЕИ, Бзарова ТМ. и др. Протокол ведения пациентов с ювенильным артритом. *Вопросы современной педиатрии*. 2013;12:37–56.
4. Детская ревматология. Атлас. 2-е издание. Под ред. АА Баранова, ЕИ Алексеевой. Москва: *ПедиатрЪ*. 2015. 348 с.
5. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG. et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63:465–82.
6. Cassidy JT. Textbook of pediatric rheumatology. 6th ed. Philadelphia: Saunders. 2011.
7. Harris JG, Kessler EA, Verbsky JW. Update on the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013;13(4):337–346.
8. Horneff G. Update on biologicals for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opin Biol Ther*. 2013;13(3):361–376.
9. Kingsbury DJ, Bader-Meunier B, Patel G. et al. Safety, effectiveness, and pharmacokinetics of adalimumab in children with polyarticular juvenile idiopathic arthritis aged 2 to 4 years. *Clin Rheumatol*. 2014. Doi: 10.1007/s10067-014-2498-1.
10. Marzan KAB, Shaham B. Early juvenile idiopathic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012;38:355–72.
11. Otten MH, Anink J, Spronk S. et al. Efficacy of biological agents in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review using indirect comparisons. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1806–12. Doi:10.1136/annrheumdis-2012-201991.
12. Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB. et al. Textbook of pediatric rheumatology. 5th edn. Elsevier Saunders, Philadelphia. 2016.
13. Petty R.E., Southwood T.R., Manners P. et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*. 2004; 31: 390–2.
14. Ungar W. et al. The use of biologic response modifiers in polyarticular course juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *Sem Arth Rheum*. 2013;42:597–618.
15. Wallace CA, Giannini EH, Huang B. et al. American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63:929–36.
16. Wallace CA, Giannini EH, Spalding SJ. et al. Trial of early aggressive therapy in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2012;64:2012–21.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Критерии оценки эффективности противоревматической терапии у пациентов с ЮА

Эффективность терапии ЮА оценивается по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (ACR; АКРпеди).

Для оценки эффекта по критериям АКРпеди используются следующие показатели:

- число суставов с признаками активного воспаления;
- число суставов с ограничением функции;
- СОЭ или сывороточная концентрация С-реактивного белка;
- общая оценка врачом активности болезни (с помощью 100 мм визуальной аналоговой шкалы, ВАШ);
- оценка пациентом или его родителем общего самочувствия (с помощью ВАШ);
- оценка функциональной способности с помощью опросника CHAQ.

Показатели АКРпеди 30, 50 и 70 определяются как улучшение, соответственно, на 30, 50 или 70% по сравнению с исходным значением не менее чем 3 из 6 показателей при возможном ухудшении на 30% не более чем 1 показателя.

Неэффективность препарата констатируется в случае отсутствия 30% улучшения по критериям АКРпеди в течение 3 месяцев.

Критерии ремиссии (C. Wallace et al., 2011)

- 1) отсутствие суставов с активным артритом;
- 2) отсутствие лихорадки, сыпи, серозита, спленомегалии или генерализованной лимфаденопатии, типичных для ювенильного артрита;
- 3) отсутствие активного увеита;
- 4) нормальный показатель СОЭ и/или СРБ;
- 5) отсутствие активности болезни по общей оценке врача (по ВАШ);
- 6) утренняя скованность меньше 15 мин.

Чтобы констатировать **отсутствие активности болезни** (неактивная фаза болезни), пациент должен удовлетворять всем перечисленным критериям.

Фармакологическая клиническая ремиссия устанавливается в случае, если болезнь находится в неактивном состоянии на фоне лекарственной терапии в течение 6 месяцев подряд.

Нефармакологическая клиническая ремиссия устанавливается в случае, если болезнь находится в неактивном состоянии в течение 12 месяцев подряд без противоревматических препаратов.

Показатель «Продолжительность ремиссии» выражается в месяцах, прошедших с момента наступления неактивной фазы болезни.

ЮВЕНИЛЬНЫЙ АНКИЛОЗИРУЮЩИЙ СПОНДИЛОАРТРИТ

(АРТРИТ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С ЭНТЕЗИТОМ – КЛАССИФИКАЦИЯ ILAR, 2001)

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 метаанализов
- 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 просили 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 просили 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

Уровни доказательности используемых медицинских технологий по определению Центра доказательной медицины Оксфордского университета:

Класс (уровень) I (A) — большие двойные слепые плацебоконтролируемые исследования, а также данные, полученные при метаанализе нескольких рандомизированных контролируемых исследований.

Класс (уровень) II (B) — небольшие рандомизированные и контролируемые исследования, при которых статистические данные построены на небольшом числе больных.

Класс (уровень) III (C) — нерандомизированные клинические исследования на ограниченном количестве пациентов.

Класс (уровень) IV (D) — выработка группой экспертов консенсуса по определенной проблеме.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Ювенильный анкилозирующий спондилоартрит, ЮАС (артрит, ассоциированный с энтезитом — классификация ILAR, 2001) — это артрит и энтезит, или артрит или энтезит в сочетании по меньшей мере с двумя из следующих признаков:

- наличие или данные анамнеза о болезненности илеосакральных сочленений и/или воспалительная боль в спине;
- наличие HLA-B27;
- начало артрита у мальчика в возрасте старше 6 лет;
- острый передний увеит;
- наличие анкилозирующего спондилита; артрита, ассоциированного с энтезитом; сакроилеита в сочетании с воспалительными заболеваниями кишечника; синдрома Рейтера; острого переднего увеита или одного из этих заболеваний у родственников первой линии родства (родители, сибсы).

Артрит, ассоциированный с энтезитом (ЮАС) *не может быть установлен* при наличии:

- псориаза (в том числе в анамнезе) у пациента или его родственников первой линии родства;
- положительного РФ класса IgM минимум в 2 пробах, взятых с интервалом не менее 3 месяцев;
- системного ювенильного идиопатического артрита у пациента.

Синонимы: артрит, ассоциированный с энтезитом.

КОД по МКБ-10

M08.1 Юношеский (ювенильный) анкилозирующий спондилит анкилозирующий спондилит.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Доля ЮАС, по данным регистров США, Канады, Великобритании, Швеции и Финляндии, составляет от 1 до 7%. Доля артрита, ассоциированного с энтезитом, в структуре ЮИА не превышает 10,6%. Средний возраст дебюта артрита, ассоциированного с энтезитом, — 11,7 года (min — 2,8, max — 17,6). ЮАС дебютирует, как правило, в позднем детском или подростковом возрасте: у 8,6–11,0% взрослых пациентов с анкилозирующим спондилоартритом заболевание манифестировало в детском возрасте.

Ювенильным анкилозирующим спондилоартритом чаще болеют мальчики: соотношение мальчиков и девочек составляет 7:1; при артрите, ассоциированном с энтезитом, — 3,4:1.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Поражаются преимущественно суставы нижних конечностей, а в дальнейшем — осевой скелет; отсутствуют аутоантитела (РФ и АНФ) и существует сильная

ассоциация с HLA-B27. В ряде случаев заболевание имеет сходство с анкилозирующим спондилоартритом взрослых, хотя его характерные черты редко наблюдаются в детском возрасте.

Морфологическим субстратом большинства клинических проявлений артрита, ассоциированного с энтезитом, служит воспалительный фиброзирующий процесс с первичной локализацией в сухожильно-связочных структурах, местах их прикрепления к кости, фиброзной части межпозвоночных дисков, синовиальной оболочке суставов с тенденцией к лимфоидной инфильтрации и гиперплазии. В илеосакральных сочленениях образуется субхондральная грануляционная ткань, хрящ замещается фиброзной, затем костной тканью, формируется анкилоз.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Общепризнанной классификации нет.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Дебют заболевания может быть постепенным (иногда острым) и характеризоваться непостоянной болью в мышцах, суставах и связках, скованностью или воспалительными изменениями, преимущественно в периферических суставах. Артрит, как правило, сочетается с энтезитами в одном или более локусах: чаще в области коленного сустава или стопы. Заболевание может дебютировать также с изолированного поражения тазобедренного сустава. Симптомы поражения позвоночника в дебюте у подростков обычно отсутствуют, но могут появиться в ходе болезни.

Суставной синдром

Энтезиты (воспалительные изменения в местах прикрепления связок, сухожилий и фасций к костям) — патогномичный признак артрита, ассоциированного с энтезитом, позволяющий провести дифференциальный диагноз с другими вариантами ЮИА. Энтезиты типичны для ЮАС и развиваются чаще, чем при анкилозирующем спондилоартрите. Они проявляются сильной болью и выраженной функциональной недостаточностью суставов и бывают наиболее серьезной жалобой ребенка.

При осмотре определяются выраженная локальная болезненность в области надколенника (на 10, 14 и 18 ч); бугристости большеберцовой кости; в месте прикрепления ахиллова сухожилия и подошвенного апоневроза к бугру пяточной кости; подошвенного апоневроза к основанию пятой метатарзальной кости; в области головок метатарзальных костей; больших трохантеров бедренных костей; верхнего переднего гребня подвздошной кости; лонного сочленения; седалищного бугра и редко в области верхних конечностей. Возможно развитие дактилита.

Артрит. Локализацию начальных симптомов дети определяют плохо. Они могут жаловаться на боль в ягодицах, области паха, бедрах, пятках, вокруг плечевых суставов. Боль может спонтанно проходить, что затрудняет постановку диагноза на ранних стадиях. У детей реже, чем у взрослых с анкилозирующим спондилоартритом, в дебюте болезни поражается осевой скелет: у 24% отмечаются боль, скованность или ограничение функции в пояснично-крестцовом отделе позвоночника или крестцово-подвздошных сочленениях.

При артрите, ассоциированном с энтезитом, и ЮАС поражение суставов, как правило, асимметричное. Периферические суставы поражаются у 82% больных, суставы верхних конечностей — у 16%; дистальные суставы поражаются чаще, чем проксимальные. У 75% больных развивается олигоартрит, у 25% — полиартрит. Характерны вовлечение в процесс одного или обоих коленных суставов, голеностопных суставов, мелких суставов стоп и пальцев ног; развитие тарзита, сопровождающегося болью, скованностью, нарушением функции; поражение I метатарзофалангового сустава с формированием вальгусной деформации (*hallux valgus*). Часто в процесс вовлекаются плечевые, челюстно-височные и грудино-ключичные суставы, редко — тазобедренные, крайне редко — мелкие суставы кистей рук. Боль в грудино-ключичных и ключично-акромиальных суставах в сочетании с болью в ключице может приводить к нарушению экскурсии грудной клетки.

Поражение осевого скелета. Суставы осевого скелета вовлекаются в процесс на поздних стадиях болезни. У детей с сакроилеитом боль может возникать при прямом надавливании на один или оба крестцово-подвздошных сустава, на таз. Также может определяться припухлость в области крестца. При поражении позвоночника выявляются сглаженность поясничного лордоза, усиление грудного кифоза, увеличение расстояния от головы до стены при проведении диагностических проб, исчезновение физиологических изгибов позвоночника и ригидность в различных его отделах. Поражение грудного отдела позвоночника может приводить к ограничению экскурсии грудной клетки. На поздних стадиях болезни, как правило, во взрослом возрасте развивается «поза пропитателя».

Внесуставные проявления

Увеит — обычно острый, односторонний, рецидивирующего течения. Характеризуется покраснением глаза, болью, светобоязнью, слезотечением. Увеит редко предшествует поражению опорно-двигательного аппарата и в большинстве случаев не приводит к потере зрения.

Поражение сердечно-сосудистой системы, легких, почек и ЦНС у детей встречается редко. Большинство из этих проявлений развиваются после многих лет болезни.

Общие проявления, как правило, минимальны, включают слабость, нарушение сна, субфебрильную температуру тела.

ТЕЧЕНИЕ

Течение артрита, ассоциированного с энтезитом, при дебюте в возрасте до 5 лет, как правило, ремиттирующее и доброкачественное: у 50% из них суставной синдром протекает с поражением 4 и менее суставов. У многих детей в процесс вовлекаются суставы осевого скелета. Преимущественное поражение суставов нижних конечностей сохраняется в течение всего периода болезни. Через 5 лет возможно развитие ограничения движений в поясничном и грудном отделах позвоночника. У детей и подростков функциональные нарушения в суставах и позвоночнике, как правило, не прогрессируют. Поражение тазобедренных суставов — плохой прогностический признак для развития выраженной функциональной недостаточности. Острый увеит редко сопровождается осложнениями — только в случаях рецидивирующего течения.

ОСЛОЖНЕНИЯ

- Контрактуры в суставах.
- Развитие слепоты вследствие увеита.
- Недостаточность аортального клапана.
- Амилоидоз.

ДИАГНОСТИКА

Лабораторные исследования

Клинический анализ крови: умеренная анемия; число лейкоцитов, как правило, нормальное или умеренно повышенное; лейкоцитарная формула не изменена, число тромбоцитов и СОЭ часто повышены в течение многих лет. В ряде случаев при высокой клинической активности болезни СОЭ нормальная.

Биохимический и иммунологический анализы крови: повышение концентраций IgA, IgM, IgG. Возможен селективный дефицит IgA. РФ не определяется; АНФ выявляется не чаще, чем в здоровой популяции детей.

Молекулярно-генетическое исследование: HLA-B27-антиген выявляется у 90% детей с ЮАС и артритом, ассоциированным с энтезитом. Определение HLA-B27 служит не диагностическим тестом, а маркером риска.

Инструментальные исследования

Рентгенологическое исследование. Ранние изменения в периферических суставах при артрите, ассоциированном с энтезитом, соответствуют таковым при других вариантах ЮИА. Рентгенологические признаки сакроилеита появляются через несколько лет после

Таблица 1. Рентгенологические стадии сакроилеита (J. Kallgren в модификации K. Dale, 1979)

Стадии	Признаки
0	Нормальная ширина суставных щелей и четкие суставные поверхности, возможен незначительный склероз по подвздошной стороне суставов
I	Изменения, позволяющие заподозрить сакроилеит: наличие субхондрального остеосклероза, некоторая неровность и нечеткость суставных поверхностей (возможно, вариант нормы)
II	Явные ранние изменения: псевдорасширение суставной щели и/или ограниченные участки с эрозиями; остеосклероз обычно определяется на обеих сторонах суставной щели; часто имеется нечеткость суставных поверхностей
IIa	Односторонние изменения
IIб	Двусторонние изменения
III	Тяжелые деструктивные изменения: эрозии и псевдорасширение суставной щели по крайней мере в одном суставе; возможны маленькие костные мостики
IV	Двусторонние изменения суставов, аналогичные описанным при III стадии, но с дополнительными признаками сужения суставной щели, часто с костными мостиками в одном или обоих крестцово-подвздошных сочленениях
V	Терминальные изменения: выраженные признаки костного анкилоза в обоих крестцово-подвздошных сочленениях; регресс

дебюта периферического артрита и являются первыми признаками поражения позвоночника. Стадии сакроилеита представлены в табл. 1. Рентгенологические признаки энтезита чаще выявляются в области бугра пяточной кости, реже в области коленного сустава. Они характеризуются уменьшением четкости контура и эрозиями кости в месте прикрепления ахиллова сухожилия к бугру пяточной кости, формированием «шпор». Развивается анкилозирующий тарзит. При прогрессировании заболевания возможно значительное сужение суставных щелей и анкилозов в периферических суставах.

Анатомические изменения в позвоночнике, как правило, появляются во взрослом возрасте, но при раннем дебюте заболевания и агрессивном течении поражение позвоночника может развиваться и у детей.

МРТ позволяет выявить ранние воспалительные изменения в крестцово-подвздошных сочленениях — отек костного мозга и остеит.

КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ

Анкилозирующий спондилоартрит у взрослых диагностируется на основании ряда критериев (табл. 2–5). Большинство детей и подростков этим критериям не соответствуют в связи тем, что поражение позвоночника и крестцово-подвздошных сочленений у них развивается редко. Для них были разработаны отдельные критерии диагностики (табл. 6, 7).

Дифференциальный диагноз необходимо проводить со следующими заболеваниями:

- олигоартикулярный ЮА;
- воспалительные артропатии;
- механические причины боли в нижней части спины и нижних конечностях;
- инфекция;
- злокачественные новообразования;
- болезнь Шейермана–Мау;

Таблица 2. Римские критерии диагностики анкилозирующего спондилоартрита (Международный конгресс ВОЗ, 1963)

Клинические критерии
<ol style="list-style-type: none"> 1. Боль в крестце > 3 мес, не проходящая в покое 2. Боль и скованность в грудной клетке 3. Ограничение подвижности поясничного отдела позвоночника 4. Ограничение экскурсии грудной клетки 5. Ирит острый или в анамнезе
<p>Диагноз устанавливают при наличии двустороннего сакроилеита в сочетании с одним из клинических критериев или при наличии 4 из 5 критериев</p>

Таблица 3. Нью-Йоркские критерии диагностики анкилозирующего спондилоартрита (P.H. Bennett, P.H.N. Wood, 1968)

Клинические критерии
1. Ограничение движений в поясничном отделе позвоночника во всех 3 проекциях 2. Наличие в настоящем или в анамнезе боли в области поясничного или пояснично-крестцового отдела позвоночника 3. Ограничение экскурсии грудной клетки $\leq 2,5$ см на уровне IV межреберья
Достоверный анкилозирующий спондилоартрит: двусторонний сакроилеит III–IV стадии по данным рентгенографии в сочетании по меньшей мере с одним клиническим критерием, или односторонний сакроилеит III–IV стадии или двусторонний сакроилеит II стадии по данным рентгенографии в сочетании с клиническим критерием 1 или клиническими критериями 2 и 3
Вероятный анкилозирующий спондилоартрит: двусторонний сакроилеит III–IV стадии по данным рентгенографии без клинических критериев

Таблица 4. Критерии анкилозирующего спондилоартрита Европейской группы по изучению спондилоартропатий (ESSG, 1991)

Боль в позвоночнике воспалительного характера, или Синовит (асимметричный или преимущественно нижних конечностей)	Плюс один из перечисленных признаков: <ul style="list-style-type: none"> • наличие в семейном анамнезе анкилозирующего спондилоартрита, псориаза, острого переднего увеита, воспалительных заболеваний кишечника • псориаз • воспалительное заболевание кишечника • уретрит, цервицит или острая диарея за 1 мес до развития артрита • перемежающаяся боль в ягодицах • энтезопатии • двусторонний сакроилеит II–IV стадии
--	--

Таблица 5. Критерии анкилозирующего спондилоартрита Amor (B. Amor и соавт., 1995)

Признаки	Балл
<i>Клинические или анамнестические</i>	
1. Ночные боли в поясничной области или спине и/или утренняя скованность в пояснице	1
2. Олигоартрит асимметричный	2
3. Боль в ягодицах, нечетко определяемая, или периодические боли в ягодицах	1 2
4. «Сосискообразные» пальцы на кистях и стопах	2
5. Талалгии или другие энтезопатии	2
6. Ирит	2
7. Эпизод негенококкового уретрита или цервицита менее чем за 1 мес до дебюта артрита	1
8. Эпизод диареи менее чем за 1 мес до дебюта артрита	1
9. Наличие или анамнестические данные по псориазу, и/или баланиту, и/или хроническому энтерокоlitу	2
<i>Рентгенологические</i>	
10. Сакроилеит (двусторонний: \geq II стадии, односторонний: \geq III стадии)	3
<i>Генетические</i>	
11. Наличие HLA-B27, и/или семейный анамнез по анкилозирующему спондилиту, и/или синдрому Рейтера и/или псориазу, и/или увеиту, и/или хроническому энтерокоlitу	2
<i>Ответ на лечение</i>	
12. Уменьшение болей в течение 48 ч от начала приема НПВП и/или обострение в течение 48 ч после отмены НПВП	2
Диагноз достоверен при сумме баллов ≥ 6 по 12 критериям	

Таблица 6. Критерии юношеского анкилозирующего спондилита Garmisch-Partenkirchen (R. Häfner, 1987)

Основные
1. Асимметричный пауциартрит (≤ 5 суставов) преимущественно нижних конечностей в дебюте заболевания (первые 3 мес)
2. Энтезопатии
3. Боль в пояснично-крестцовой области
4. Острый иридоциклит
Дополнительные
5. Полиартрит (> 5 суставов) в дебюте заболевания
6. Мужской пол
7. Начало заболевания в возрасте ≥ 6 лет
8. Наличие HLA-B27
9. Семейная агрегация по заболеваниям из группы серонегативных спондилоартропатий
Диагноз вероятного ЮАС устанавливают при наличии 2 основных критериев или 1 или 2 основных критериев в сочетании с двумя дополнительными
Определенному ЮАС соответствует тот же набор признаков в сочетании с рентгенологическим подтверждением сакроилеита (т.е. двусторонний сакроилеит II или как минимум односторонний сакроилеит III стадии)

Таблица 7. Критерии анкилозирующего спондилоартрита у детей (A. Hussein и соавт., 1989)

Основные
<ol style="list-style-type: none">1. Наличие спондилоартропатий или олигоартрита в семейном анамнезе2. Энтезопатия3. Артрит межфаланговых суставов4. Сакроилеит5. Наличие HLA-B276. Рецидивирующий артрит или артралгии
Дополнительные
<ol style="list-style-type: none">1. Начало заболевания в возрасте > 10 лет2. Мужской пол3. Поражение только нижних конечностей4. Острый иридоциклит или конъюнктивит5. Артрит тазобедренных суставов6. Начало после неподтвержденного энтерита
<p>Диагноз вероятного атипичного спондилоартрита может быть установлен при наличии 3 основных и 2 дополнительных критериев</p>

- остеоид-остеома;
- болезнь Осгуда–Шлаттера;
- спондилолизис;
- спондилолистез;
- остеомиелит;
- дисцит;
- травма;
- саркома Юинга;
- семейная средиземноморская лихорадка.

ПРИМЕРЫ ДИАГНОЗОВ

- **Пример № 1.** Юношеский анкилозирующий спондилоартрит, низкая активность, односторонний сакроилеит I.

- **Пример № 2.** Юношеский анкилозирующий спондилоартрит, высокая активность, двусторонний сакроилеит II. Острый правосторонний иридоциклит.

ОЦЕНКА АКТИВНОСТИ

Критерии активности (ACR, 2011)

- **Низкая (наличие всех критериев):**
 - отсутствие ригидности позвоночника;
 - СОЭ или СРБ в норме;
 - оценка активности болезни врачом по ВАШ ≤ 4 из 10 баллов;
 - оценка общего состояния пациентом или родителем по ВАШ ≤ 2 из 10 баллов.

- Средняя (по наличию критериев не соответствует ни низкой, ни высокой):
 - наличие > 1 критерия низкой степени и < 2 критериев высокой степени активности.
- Высокая (наличие не менее 2 критериев):
 - СОЭ или СРБ выше нормы в 2 раза;
 - оценка активности болезни врачом по ВАШ ≥ 7 из 10 баллов;
 - оценка общего состояния пациентом или родителем по ВАШ ≥ 4 из 10 баллов.

ЛЕЧЕНИЕ

Немедикаментозное лечение

Режим. В периоды обострения заболевания следует ограничивать двигательный режим ребенка. Полная иммобилизация суставов с наложением лангет противопоказана, так как способствует развитию контрактур, атрофии мышечной ткани, усугублению остеопороза, быстрому развитию анкилоза. Физические упражнения способствуют сохранению функциональной активности суставов. Полезны езда на велосипеде, плавание, прогулки. Бег, прыжки, активные игры нежелательны. 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 продуктов с повышенным содержанием кальция и витамина D для профилактики остеопороза.

Лечебная физкультура — важнейший компонент лечения юношеского артрита. Необходимы ежедневные упражнения для увеличения объема движений в суставах, устранения сгибательных контрактур, восстановления мышечной массы. При поражении тазобедренных суставов — тракционные процедуры на пораженную конечность после предварительной консультации ортопеда; хождение на костылях. В период развития коксита и асептического некроза тазобедренных суставов передвижение больного без костылей противопоказано. Лечебную физкультуру проводят в соответствии с индивидуальными возможностями больного.

Ортопедическая коррекция. Статические ортезы типа шин, лонгет, стелек и динамические отрезки в виде легких съемных аппаратов. Для статических ортезов необходима прерывистость иммобилизации: их следует носить или надевать в свободное от занятий время и в течение дня обязательно снимать для стимуляции мышечной системы во время физических упражнений, занятий, механотерапии, туалета. При выраженном остеопорозе в грудном и поясничном отделах позвоночника — ношение корсета или реклинирующей системы, при поражении суставов шейного отдела позвоночника — головодержателя (мягкого, жесткого).

Медикаментозное лечение

Критерии оценки эффективности противоревматической терапии представлены в Приложении.

Нестероидные противовоспалительные препараты (В) применяются при низкой активности болезни и отсутствии факторов неблагоприятного прогноза. Назначают Диклофенак натрия в дозе 2–3 мг/кг в сут, или нимесулид в дозе 3–5 мг/кг в сут, или мелоксикам в дозе 7,5–15 мг/сут.

Глюкокортикостероиды и иммунодепрессанты. При наличии выраженного артрита в качестве bridge (мост)-терапии проводят *внутрисуставные инъекции ГК (С)*: бетаметазон — не чаще 1 раза в 6 мес, триамцинолона гексацетонид — не чаще 1 раза в 4 мес.

При неэффективности НПВП в течение 2 мес, а также при средней и высокой активности болезни вне зависимости от наличия факторов неблагоприятного прогноза назначают *сульфасалазин (С) per os* в дозе 25–50 мг/кг в сут, разделенной на 2 приема.

При неэффективности сульфасалазина при средней и высокой активности болезни вне зависимости от наличия факторов неблагоприятного прогноза применяют *метотрексат (С)* подкожно или внутримышечно в дозе 15 мг/м² на введение 1 раз в нед.

Генно-инженерные биологические препараты. В случае непереносимости и/или неэффективности сульфасалазина или метотрексата в течение 3 мес, а также высокой и средней активности болезни вне зависимости от наличия факторов неблагоприятного прогноза назначают *ингибиторы ФНО-α (В)*: адалимумаб подкожно в дозе 24 мг/м² на введение 1 раз в 2 нед или этанерцепт подкожно в дозе 0,4 мг/кг на введение 2 раза в нед.

Хирургическое лечение

Эндопротезирование суставов.

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ

1. Всем детям — оформление статуса «ребенок-инвалид».
2. Обучение на дому показано детям, получающим ГИБП.
3. Во время посещения школы не показаны занятия физкультурой в общей группе.
4. Занятия ЛФК в стадии ремиссии болезни со специалистом, знакомым с особенностями патологии. Противопоказаны:
 - вакцинация;
 - введение гамма-глобулина;
 - инсоляция (пребывание на солнце);
 - смена климата;
 - переохлаждение (в том числе купание в водоемах);
 - физические и психические травмы;
 - контакты с домашними животными;
 - лечение иммуномодуляторами.

Обучение больного

Больной и его родители должны знать об основных клинических признаках, характере заболевания, факторах, провоцирующих обострение. Они должны быть детально информированы обо всех достоинствах и побочных эффектах ЛС, необходимости регулярного приема препаратов. Следует инструктировать больных о важности тщательного регулярного мониторинга проводимой терапии. При появлении побочных эффектов пациент должен знать о последовательности своих действий (временной отмене ЛС и обращении к врачу). Необходимо обучение самих пациентов и их родителей навыкам ежедневных тренировок, упражнений лечебной физкультуры.

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 цитофлуориметром 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 юношеским артритом 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 — 28 дней.

Продолжительность лечения пациента в условиях дневного стационара — 14 дней.

Ведение пациента, получающего противоревматические препараты, иммунодепрессанты и/или ГИБП

До начала лечения всем пациентам — проведение реакции Манту и КТ грудной клетки для исключения туберкулеза.

Во время лечения:

- *пациентам, получающим иммунодепрессанты*, — проведение реакции Манту и КТ грудной клетки 1 раз в год;
- *пациентам, получающим ГИБП*, — проведение реакции Манту и КТ грудной клетки 1 раз в 6 месяцев.

Алгоритм действий при выявлении туберкулезной инфекции

При выявлении положительных туберкулиновых проб (реакция Манту: папула > 5 мм):

- направление на консультацию к врачу-фтизиатру для решения вопроса о проведении Диаскинтеста, туберкулиновых проб с разведением, квантиферонового теста и назначении специфической химиотерапии при наличии показаний.

При выявлении активного туберкулезного процесса:

- метотрексат и ГИБП отменить;
- наблюдение у фтизиатра;
- проведение специфической противотуберкулезной химиотерапии;
- консультация по вопросу коррекции противоревматической терапии в ревматологическом отделении, инициировавшем лечение иммунодепрессантом и/или ГИБП.

В случае туберкулезной инфекции без очага:

- ГИБП отменить;
- лечение метотрексатом в стандартной дозе продолжить;
- наблюдение у фтизиатра;
- проведение специфической противотуберкулезной химиотерапии в течение 3 месяцев;
- решение вопроса о возобновлении терапии ГИБП принимается в специализированном ревматологическом стационаре, инициировавшем терапию, после проведения курса специфической химиотерапии и разрешения фтизиатра.

Ведение пациента, получающего ингибиторы ФНО-α

Перед проведением инфузии инфликсимаба, инъекцией адалимумаба, при применении этанерцепта 1 раз в 2 недели:

- контроль клинического анализа крови: при снижении числа лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов инфузию/инъекцию отложить до нормализации показателей;
- контроль биохимического анализа крови (общий белок, белковые фракции, мочевины, креатинин, билирубин, калий, натрий, ионизированный кальций, АЛТ, АСТ, ГГТ, щелочная фосфатаза): при повышении уровня АЛТ, АСТ, билирубина, креатинина, мочевины инфузию/инъекцию отложить до нормализации показателей.

При развитии аллергических реакций на инфузии (инъекции) ингибиторов ФНО-α:

- местные инъекционные реакции: терапию продолжить под контролем врача-ревматолога;
- системные аллергические реакции: препараты отменить, переключить на второй ингибитор ФНО-α в соответствии с показаниями.

При появлении в сыворотке крови антинуклеарного фактора и/или антител к ДНК на фоне терапии ингибиторами ФНО-α:

- отменить ингибитор ФНО-α.

При острой или обострении хронической инфекции:

- отменить плановое введение ингибитора ФНО-α;
- возобновление терапии ингибиторами ФНО-α не ранее чем через 1 неделю после выздоровления;
- при применении инфликсимаба максимальная длительность перерыва между инфузиями — 12 недель. В случае перерыва более 12 недель инфликсимаб отменить в связи с высоким риском развития анафилактической реакции, переключить на адалимумаб или этанерцепт (по показаниям).

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/или иммунодепрессанты

Осмотр врачом-ревматологом — 1 раз в месяц.

Клинический анализ крови (концентрация гемоглобина, число эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ) — 1 раз в 2 недели.

Клинический анализ мочи — 1 раз в 2 недели.

Контроль биохимических показателей (общий белок, белковые фракции, мочевины, креатинин, билирубин, калий, натрий, ионизированный кальций, АЛТ, АСТ, ГГТ, щелочной фосфатазы) — 1 раз в 2 недели.

Контроль иммунологических показателей (СРБ; по показаниям — IgA, IgM, IgG, АНФ) — 1 раз в 3 месяца.

ЭКГ — 1 раз в 3 месяца.

УЗИ брюшной полости, сердца, почек — 1 раз в 6 месяцев.

Плановая госпитализация в ревматологическое отделение — 2 раза в год для проведения полного обследования и коррекции терапии.

Внеплановая госпитализация — в случае обострения заболевания.

Алгоритм действий при изменении лабораторных показателей

В случае снижения числа лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов ниже нормы:

- иммунодепрессанты отменить на 5–7 дней;
- после контрольного анализа крови через 5–7 дней:
 - при нормализации показателей возобновить прием препарата;
 - при сохраняющихся изменениях — консультация ревматолога, при необходимости госпитализация.

При повышении уровня мочевины, креатинина, АЛТ, АСТ, ГГТ, билирубина выше нормы:

- иммунодепрессанты отменить на 5–7 дней;
- после контрольного анализа крови через 5–7 дней:
 - при нормализации показателей возобновить прием препарата;
 - при сохраняющихся изменениях — консультация ревматолога, при необходимости госпитализация.

Ведение пациента, получающего ингибиторы ФНО-α

Осмотр врачом-ревматологом — 1 раз в месяц.

Клинический анализ крови (концентрация гемоглобина, число эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ) — 1 раз в 2 недели.

Контроль биохимических показателей (мочевина, креатинин, билирубин, АЛТ, АСТ) — 1 раз в 2 недели.

Контроль иммунологических показателей (СРБ, РФ) — 1 раз в 3 месяца, АНФ, антитела к двуспиральной ДНК — 1 раз в 6 месяцев.

ЭКГ — 1 раз в 3 месяца.

УЗИ брюшной полости, сердца, почек — 1 раз в 6 месяцев.

Плановая госпитализация в ревматологическое отделение — 2 раза в год для проведения полного обследования и коррекции терапии.

Внеплановая госпитализация — в случае обострения болезни.

Алгоритм действий при изменении лабораторных показателей, появлении симптомов респираторной инфекции, лихорадки, аллергических реакций

При снижении числа лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов ниже нормы:

- пропустить плановый прием иммунодепрессантов и генно-инженерного биологического препарата;
 - после контрольного анализа крови через 5–7 дней:
 - при нормализации показателей возобновить применение препаратов;
 - при сохраняющихся изменениях — консультация ревматолога, при необходимости госпитализация.
- При повышении уровня мочевины, креатинина, АЛТ, АСТ, билирубина выше нормы:*

- пропустить плановый прием иммунодепрессантов и генно-инженерного биологического препарата;
- консультация в специализированном ревматологическом отделении, инициировавшем терапию ингибитором ФНО-α;

- возобновление введения препаратов после нормализации биохимических показателей.

При острой или обострении хронической инфекции:

- пропустить плановый прием иммунодепрессантов и ингибитора ФНО- α ;
- возобновление терапии не ранее чем через 1 неделю после выздоровления.

При развитии аллергических реакций на инъекции (инфузии) ингибиторов ФНО- α :

- местные инъекционные реакции: терапию продолжить под контролем врача-ревматолога;
- системные аллергические реакции: препарат отменить.

ПОКАЗАНИЯ К ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИМ КОНСУЛЬТАЦИЯМ

1. Оценка показаний для госпитализации пациента в ревматологическое отделение федерального центра.
2. Консультация тяжелых пациентов для решения вопроса о необходимости и безопасности транспортировки больного в федеральный центр.
3. Консультация пациентов без установленного диагноза с подозрением на артрит, ассоциированный с энтезитом.
4. Консультация нетранспортабельных больных для решения вопроса о диагностике и лечении.
5. Консультация для решения вопроса об инициации терапии ГИБП при неэффективности терапии иммунодепрессантами в течение 3 месяцев.
6. Консультация для решения вопроса о переключении на другой ГИБП при неэффективности терапии ГИБП в течение 3 месяцев.
7. Коррекция терапии при непереносимости противоревматических препаратов.
8. Консультация больных, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи.

ПРОФИЛАКТИКА

Первичная профилактика не разработана, поскольку этиология 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 психоэмоциональных 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 (использование солнцезащитных кремов, ношение одежды, максимально закрывающей кожу, головных уборов с полями, отказ от поездок в регионы с высоким уровнем инсоляции);
- исключение применения УФО;
- введение гамма-глобулина осуществляется только при абсолютных показаниях.

ИСХОДЫ И ПРОГНОЗ

Продолжительность жизни у пациентов с анкилозирующим спондилоартритом короче, чем в популяции. Причиной смерти в первую очередь являются кардиопульмональные и неврологические осложнения.

Фактор неблагоприятного прогноза (ACR, 2011):

- деструкция суставов по данным радиологического обследования (эрозии суставных поверхностей или сужение межсуставных щелей).

СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева ЕИ. Ювенильный идиопатический артрит: клиническая картина, диагностика, лечение. *Вопросы современной педиатрии*. 2015;14(1):78–94.
2. Баранов АА, Алексеева ЕИ. Ювенильный артрит: клинические рекомендации для педиатров. *Москва: ПедиатрЪ*. 2013.
3. Баранов АА, Алексеева ЕИ, Бзарова ТМ. и др. Протокол ведения пациентов с ювенильным артритом. *Вопросы современной педиатрии*. 2013;12:37–56.
4. Детская ревматология. Атлас. 2-е издание. Под ред. АА Баранова, ЕИ Алексеевой. *Москва: ПедиатрЪ*. 2015. С. 66–69.
5. Aalto K, Autio A. et al. Siglec-9 is a novel leukocyte ligand for vascular adhesion protein-1 and can be used in PET imaging of inflammation and cancer. *Blood*. 2011;118(13):3725–3733.
6. Amor B, Dougados M, Listrat V. et al. Are classification criteria for spondylarthropathy useful as diagnostic criteria? *Rev Rhum Engl Ed*. 1995;62:10–5.
7. Angela RC, Rabinovich E. Enthesitis-Related Arthritis: Time to Re-define? *Current Rheumatology Reports*. December 2014;16:466.
8. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG. et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63:465–82.
9. Cassidy JT. Textbook of pediatric rheumatology. 6th ed. *Philadelphia: Saunders*. 2011.
10. Chung HY, Machado P, Désirée van der Heijde et al. HLA-B27 positive patients differ from HLA-B27 negative patients in clinical presentation and imaging: results from the DESIR cohort of patients with recent onset axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1930–6.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Критерии оценки эффективности противоревматической терапии у пациентов с ЮА

Эффективность терапии ЮА оценивается по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) — АКРпеди.

Для оценки эффекта по критериям АКРпеди используются следующие показатели:

- число суставов с признаками активного воспаления;
- число суставов с ограничением функции;
- СОЭ или сывороточная концентрация С-реактивного белка;
- общая оценка врачом активности болезни (с помощью 100-мм визуальной аналоговой шкалы — ВАШ);
- оценка пациентом или его родителем общего самочувствия (с помощью ВАШ);
- оценка функциональной способности с помощью опросника CHAQ.

Показатели АКРпеди 30, 50 и 70 определяются как улучшение, соответственно, на 30, 50 или 70% по сравнению с исходным значением не менее, чем 3 из 6 показателей при возможном ухудшении на 30 % не более чем 1 показателя.

Неэффективность препарата констатируется в случае отсутствия 30% улучшения по критериям АКРпеди в течение 3 месяцев.

Критерии ремиссии (C. Wallace et al., 2011):

1. отсутствие суставов с активным артритом;
2. отсутствие лихорадки, сыпи, серозита, спленомегалии или генерализованной лимфаденопатии, типичных для ювенильного артрита;
3. отсутствие активного увеита;
4. нормальный показатель СОЭ и/или СРБ;
5. отсутствие активности болезни по общей оценке врача (по ВАШ);
6. утренняя скованность меньше 15 минут.

Чтобы констатировать *отсутствие активности болезни* (неактивная фаза болезни), пациент должен удовлетворять всем перечисленным критериям.

Фармакологическая клиническая ремиссия устанавливается в случае, если болезнь находится в неактивном состоянии на фоне лекарственной терапии в течение 6 мес подряд.

Нефармакологическая клиническая ремиссия устанавливается в случае, если болезнь находится в неактивном состоянии в течение 12 месяцев подряд без противоревматических препаратов.

Показатель «Продолжительность ремиссии» выражается в месяцах, прошедших с момента наступления неактивной фазы болезни.

РЕАКТИВНЫЙ АРТРИТ

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 Кокрейновскую 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 метаанализов.
- 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 просили 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 просили 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

Сила рекомендаций (1–2) на основании соответствующих уровней доказательств (A–C) и GPPs (табл. 1) приводятся при изложении текста рекомендаций.

Таблица 1. Схема для оценки уровня рекомендаций

Степень достоверности рекомендаций	Соотношение риска и преимуществ	Методологическое качество имеющихся доказательств	Пояснения по применению рекомендаций
1А Сильная рекомендация, основанная на доказательствах высокого качества	Польза отчетливо превалирует над рисками и затратами, либо наоборот	Надежные непротиворечивые доказательства, основанные на хорошо выполненных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ), или неопровержимые доказательства, представленные в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования вряд ли изменят нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска	Сильная рекомендация, которая может использоваться в большинстве случаев у преимущественного количества пациентов без каких-либо изменений и исключений
1В Сильная рекомендация, основанная на доказательствах умеренного качества	Польза отчетливо превалирует над рисками и затратами, либо наоборот	Доказательства, основанные на результатах РКИ, выполненных с некоторыми ограничениями (противоречивые результаты, методологические ошибки, косвенные или случайные и т.п.), либо других веских основаниях. Дальнейшие исследования (если они проводятся), вероятно, окажут влияние на нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска и могут изменить ее	Сильная рекомендация, применение которой возможно в большинстве случаев
1С Сильная рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества	Польза, вероятно, будет превалировать над возможными рисками и затратами, либо наоборот	Доказательства, основанные на обсервационных исследованиях, бессистемном клиническом опыте, результатах РКИ, выполненных с существенными недостатками. Любая оценка эффекта расценивается как неопределенная	Относительно сильная рекомендация, которая может быть изменена при получении доказательств более высокого качества
2А Рекомендация низкой силы, основанная на доказательствах высокого качества	Польза сопоставима с возможными рисками и затратами	Надежные доказательства, основанные на хорошо выполненных РКИ или подтвержденные другими неопровержимыми данными. Дальнейшие исследования вряд ли изменят нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска	Слабая рекомендация. Выбор наилучшей тактики будет зависеть от клинической ситуации (обстоятельств), пациента или социальных предпочтений
2В Слабая рекомендация, основанная на доказательствах умеренного качества	Польза сопоставима с рисками и осложнениями, однако в этой оценке есть неопределенность	Доказательства, основанные на результатах РКИ, выполненных с существенными ограничениями (противоречивые результаты, методологические дефекты, косвенные или случайные), или сильные доказательства, представленные в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования (если они проводятся), скорее всего, окажут влияние на нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска и могут изменить ее	Слабая рекомендация. Альтернативная тактика в определенных ситуациях может явиться для некоторых пациентов лучшим выбором
2С Слабая рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества	Неоднозначность в оценке соотношения пользы, рисков и осложнений; польза может быть сопоставима с возможными рисками и осложнениями	Доказательства, основанные на обсервационных исследованиях, бессистемном клиническом опыте или РКИ с существенными недостатками. Любая оценка эффекта расценивается как неопределенная	Очень слабая рекомендация; альтернативные подходы могут быть использованы в равной степени

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Реактивный артрит — это асептическое воспаление суставов, развивающееся в ответ на внесуставную кишечную и урогенитальную инфекцию, часто ассоциированное с HLA-B27.

Код по МКБ-10
M02 Реактивные артропатии.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Реактивный артрит (РеА) развивается у 5–10% детей, перенесших иерсиниоз, у 20% — перенесших диарею, вызванную *Salmonella typhimurium*. Чаще болеют мальчики в возрасте 8–12 лет. Реактивный артрит, ассоциированный с кишечными инфекциями, развивается в любом возрасте, а связанный с хламидийной инфекцией — в подростковом у сексуально активных подростков.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Этиологические факторы РеА представлены в табл. 2.

Реактивный артрит преимущественно развивается у носителей HLA-B27. С HLA-B28 ассоциированы частота и выраженность суставной боли при РеА, сопряженном с кишечными инфекциями (*Yersinia*, *Salmonella*, *Shigella*). Роль HLA-B27 в патогенезе РеА до конца не изучена. Показано сходство последовательностей аминокислот бактерий и HLA-B27. Согласно артритугенной пептидной гипотезе, молекула HLA-B27 связывает бактериальный или собственный антигенный пептид, который затем презентруется цитотоксическим (CD8+) Т лимфоцитам. Взаимодействие (CD8+) Т лимфоцитов с бактериальными эпитопами приводит к воспалению и повреждению тканей. Согласно гипотезе нарушения образования вторичной и третичной структуры белка, в эндоплазма-

тическом ретикулуме накапливаются тяжелые цепи HLA-B27. Это приводит к активации ядерного фактора κB и синтезу провоспалительных цитокинов. Те же процессы отвечают за отложение $\beta 2$ -микроглобулина в синовиальной оболочке и, возможно, в других тканях, что приводит к воспалению.

Для РеА, ассоциированного с HLA-B27, характерно длительное персистирование бактерий в клетке. Частота выявления HLA-B27 при РеА варьирует. При РеА, связанном с хламидийной инфекцией, а также при нетяжелых формах заболеваний, обусловленных *Yersinia* и *Campylobacter*, частота носительства HLA-B27 соответствует популяционному значению, при других вариантах РеА составляет 60%.

Артритугенная инфекция (*Yersinia*, *Salmonella*, *Shigella*) поражает слизистую оболочку кишечника и реплицируется в полиморфноядерных лейкоцитах и макрофагах. У детей с РеА в клетках синовиальной жидкости и биоптатах синовиальной оболочки определяются компоненты артритугенных бактерий (липополисахарады, ДНК и РНК).

КЛАССИФИКАЦИЯ

Реактивный артрит:

- урогенитальный;
- постэнтероколитический.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Артрит, как правило, развивается через 1–4 недели после перенесенной инфекции.

При кишечной инфекции, вызванной *Shigella*, острый период (лихорадка с водянистой диареей или без нее, схваткообразные боли в животе) длится 48–72 ч. Артрит развивается через 7–21 день. Он характеризуется острым началом, проявляется немигрирующим олигоартритом с поражением коленных и голеностопных суставов продолжительностью от нескольких недель до 3–4 месяцев. Для постановки

Таблица 2. Возбудители артритугенных инфекций

Частые	Редкие
Желудочно-кишечный тракт	<i>Clostridium difficile</i> <i>Campylobacter lari</i> <i>Chlamydia psittaci</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i>
<i>Yersinia</i>	
<i>Salmonella</i>	
<i>Shigella</i>	
<i>Campylobacter jejuni</i>	
Урогенитальный тракт	
<i>Chlamydia trachomatis</i>	
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	
<i>Mycoplasma genitalium</i>	
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	

диагноза РеА необходимы данные, подтверждающие перенесенную инфекцию: выявление агглютининов к *Shigella flexneri* серотипов 2 или 2а и/или возбудителя в фекалиях.

После кишечной инфекции, вызванной *S. typhimurium* или *Salmonella enteritidis*, через 1–3 недели развивается острый олигоартрит с поражением коленных и голеностопных суставов, сопровождающийся субфебрильной температурой. Бактериологическое исследование фекалий выявляет возбудителя даже на поздних стадиях болезни; сероконверсия наблюдается у 50% пациентов.

Кишечная инфекция, вызванная *Yersinia enterocolitica*, у детей раннего возраста обычно протекает в форме гастроэнтерита; у детей старше 5 лет — в псевдоаппендикулярной форме (синдром правой подвздошной области). У 1/3 больных артрит может длиться от 3 до 22 месяцев (в среднем 6,5 месяцев). HLA-B27 выявляется у 85% заболевших.

Урогенитальная инфекция, вызванная *Chlamydia trachomatis*, как правило, протекает бессимптомно, но может сопровождаться дизурией, частым мочеиспусканием, выделениями из уретры и/или влагалища. В редких случаях РеА развивается после перенесенной респираторной инфекции, обусловленной *C. pneumoniae*.

Поражение суставов

Варианты дебюта:

- острый артрит с выраженной болью, в ряде случаев с гиперемией кожи над пораженными суставами;
- артрит с незначительной или умеренно выраженной болью и отеком суставов в течение нескольких недель;
- изолированный энтезит или в сочетании с артритом, теносиновитом или артралгией с последующим развитием артрита.

Поражаются, как правило, коленные и голеностопные суставы, реже — метатарзофаланговые, проксимальные и дистальные межфаланговые суставы стоп. В процесс вовлекаются 2 или 3 сустава одного или более пальцев, развиваются теносиновит и бурсит. У пациентов, перенесших иерсиниоз или сальмонеллез, могут поражаться мелкие суставы кистей рук. В периферических суставах выражены экссудативные проявления; пролиферативный синовит наблюдается редко. Могут развиваться воспалительные явления в суставах осевого скелета и сопровождаться болью в спине, крестцово-подвздошных сочленениях, скованностью и нарушением функции в шейном и поясничном отделах позвоночника.

Внесуставные проявления

У носителей HLA-B27 развиваются иридоциклит и классическая триада симптомов — артрит, конъюнктивит, уретрит. В остром периоде РеА наблюдаются лихорадка, снижение массы тела, слабость, мышечная слабость, которые могут сочетаться с полиартралгией,

миалгией и утренней скованностью в пораженных суставах.

Поражения слизистых оболочек и кожи сочетаются с артритом и развиваются в остром периоде болезни. Поражение слизистых оболочек проявляется безболезненными бессимптомными неглубокими язвами на слизистой оболочке полости рта; в ряде случаев — афтозным стоматитом. Уретрит, цервицит развиваются редко, преимущественно у сексуально активных подростков с РеА хламидийной этиологии. Поражение урогенитального тракта нетяжелое, у девочек протекает бессимптомно, выявляется по наличию стерильной пиурии. Диарея возникает в результате инфекции, но может быть проявлением генерализованного мукозита.

Поражение кожи проявляется узловой эритемой (чаще при иерсиниозном РеА), баланопоститом, кератодермией с/без конъюнктивита или уретрита. Кератодермия при РеА клинически и гистологически схожа с псориазом.

Поражение глаз. У 2/3 больных в дебюте заболевания развивается конъюнктивит. При иерсиниозном РеА он может быть гнойным, течение — тяжелое. Также развиваются острый иридоциклит и передний увеит. Для острого иридоциклита характерны острое течение, наличие клеток в передней камере глаза, мелкие преципитаты в роговице, клетки в стекловидном теле, фибринозный экссудат, задние синехии, отек желтого пятна. Острый иридоциклит может быть одно- и двусторонним. Острый передний увеит чаще наблюдается при РеА, ассоциированном с *S. typhimurium*.

ТЕЧЕНИЕ

У большинства детей с РеА, ассоциированным с *Yersinia* и *Campylobacter*, наблюдается 1 эпизод моноартрита или олигоартрита. Для РеА, обусловленного другими микроорганизмами, характерно рецидивирующее течение олигоартрита или развитие полиартрита и энтезитов.

ОСЛОЖНЕНИЯ

- Сгибательные контрактуры в суставах.
- Локальное нарушение роста.
- Снижение остроты зрения и развитие слепоты вследствие активного течения увеита.

ДИАГНОСТИКА

Лабораторные исследования

Клинический анализ крови: в ранней воспалительной фазе — небольшое снижение уровня гемоглобина, гематокрита, умеренный лейкоцитоз и нейтрофилез, тромбоцитоз, повышение СОЭ. У пациентов с тяжелым

течением РеА (с полиартритом, полиэнтезитом, лихорадкой, потерей массы тела, слабостью, мукозитом или дерматитом) — выраженная гипохромная анемия (80–100 г/л), тромбоцитоз ($> 400 \times 10^9/\text{л}$), значительное повышение СОЭ.

Биохимические и иммунологические исследования крови: повышение содержания СРБ; РФ, АНФ — отрицательные; высокие титры антител классов IgA, IgM к возбудителям артритогенных инфекций. Для диагностики инфекций, вызванных *Salmonella* или *Yersinia*, целесообразно проведение тестов, основанных на гемагглютинации.

Микробиологические исследования: выявление возбудителей артритогенных инфекций в фекалиях, соскобах со слизистых оболочек, в моче, крови и синовиальной жидкости.

Молекулярно-генетическое исследование: определение HLA-B27.

Инструментальные исследования

УЗИ суставов: утолщение синовиальной оболочки и связок, накопление синовиальной жидкости в полости сустава и в суставной сумке.

Рентгенография. На ранних стадиях выявляются неспецифический отек мягких тканей, экстраартикулярная остеопения, реже — незначительная периостальная неровность в области прикрепления связок к костям. При тяжелом синовите — субхондральные кисты, эрозии в тазобедренных, проксимальных и

дистальных межфаланговых суставах кистей и стоп, реже — в лучезапястных суставах.

МРТ. Выявляются воспалительный отек кости и синовиальной мембраны; остеопения в костях стопы; эрозии и выраженная пролиферация кости — формирование «шпор» в области прикрепления связок к костям [бугор пяточной кости, ладьевидная кость, большой вертел бедренной кости (*trochanter major*), седалищная кость]; острые и хронические воспалительные изменения в крестцово-подвздошных сочленениях.

КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ

До настоящего времени общепринятые критерии, позволяющие установить диагноз РеА, не разработаны. В табл. 3. представлены обобщенные критерии диагностики РеА, основанные на рекомендациях ACR и Берлинских критериях (1999).

Дифференциальный диагноз необходимо проводить со следующими заболеваниями:

- вирусный артрит;
- постстрептококковый артрит;
- септический артрит;
- туберкулез;
- гонококковая артропатия;
- болезнь Лайма;

Таблица 3. Диагностические критерии реактивного артрита [по С. Selmi, M.E. Gershwin, 2014]

Критерии	Характеристика
Основные критерии	<ol style="list-style-type: none"> Артрит, имеющий 2 из 3 следующих признаков: <ul style="list-style-type: none"> • асимметричный; • моно- или олигоартрит; • поражение суставов нижних конечностей. Предшествующая инфекция, сопровождаемая 1 из 2 перечисленных признаков: <ul style="list-style-type: none"> • энтерит (определяется как эпизод диареи продолжительностью не менее 1 дня, развившийся в сроки от 3 дней до 6 недель до начала артрита); • уретрит (определяется как эпизод дизурии или выделений из уретры или влагалища продолжительностью не менее 1 дня, развившийся в сроки от 3 дней до 6 недель до начала артрита)
Дополнительные критерии	<p>По меньшей мере один из перечисленных:</p> <ol style="list-style-type: none"> Данные лабораторных исследований признаков, подтверждающие инфекцию: <ul style="list-style-type: none"> • положительная лигандная реакция мочи или соскоб из уретры/шейки матки (влагалища) на <i>C. trachomatis</i>; • положительное бактериологическое исследование фекалий на артритогенные кишечные инфекции. Данные, подтверждающие наличие инфекции в синовиальной оболочке (иммуногистологическое исследование или ПЦР на <i>Chlamydia</i>)
<p>Достоверный диагноз РеА можно установить при наличии обоих основных критериев и подтверждающего его дополнительного критерия</p> <p>Диагноз вероятного РеА устанавливается при наличии обоих больших и отсутствии подтверждающего его дополнительного критерия или при наличии одного большого и одного или более дополнительных критериев</p> <p>Идентификация триггерной инфекции необходима</p>	

- ювенильный идиопатический артрит;
- артропатии, ассоциированные с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК);
- SAPHO-синдром;
- болезнь Кавасаки;
- боли роста;
- болезнь Пертеса;
- болезнь Осгуда–Шлаттера;
- идиопатические болевые синдромы (фибромиалгия, рефлекторная симпатическая дистрофия).

ПРИМЕРЫ ДИАГНОЗОВ

- **Пример № 1.** Постдизентерийный реактивный артрит правого коленного сустава.
- **Пример № 2.** Реактивный артрит левого голеностопного сустава, дактилит одного пальца левой стопы, двусторонний конъюнктивит, хламидийный.

ЛЕЧЕНИЕ

Немедикаментозное лечение

Режим. В периоды обострения заболевания следует ограничивать двигательный режим ребенка. Бег, прыжки, активные игры в период обострения нежелательны. Полная иммобилизация не показана. Физические упражнения способствуют сохранению функциональной активности суставов. После выздоровления полезны езда на велосипеде, плавание, прогулки. Исключить психоэмоциональные нагрузки, пребывание на солнце.

Диета. В острый период предпочтительно употребление продуктов с повышенным содержанием кальция и витамина D для профилактики остеопороза.

Лечебная физкультура в острый период не проводится, показана в период выздоровления. Необходимы ежедневные упражнения для увеличения объема движений в суставах, устранения сгибательных контрактур, восстановления мышечной массы.

Ортопедическая коррекция. Полная иммобилизация суставов с наложением лангет противопоказана, поскольку способствует развитию контрактур, атрофии мышечной ткани, развитию остеопороза.

Медикаментозное лечение

Нестероидные противовоспалительные препараты (2В) применяют в остром периоде не менее 2 недель. При развитии ремиссии НПВП отменяют.

Глюкокортикостероиды и иммунодепрессанты. При тяжелом полиартрите с функциональной недостаточностью суставов и полиэнтезите возможно назначение *преднизолона* (2С) *per os* в дозе 5–10 мг/кг в сут. На фоне лечения ГК быстро купируются суставной синдром и системные проявления. При энтезите ГК малоэффективны. При выраженном синовите проводят *внутрисуставные инъекции ГК* (2С): бетаметазон — не

чаще 1 раза в 6 мес, триамцинолона гексацетонид — не чаще 1 раза в 4 мес.

В связи с возможным неспецифическим воспалением слизистой оболочки кишечника у носителей HLA-B27 с резистентным артритом и энтезитом применяют *сульфасалазин* (2В) *per os* в дозе 30–50 мг/кг в сут (максимально 1,5–2,0 г). Ответ на сульфасалазин медленный. Ремиссия в ряде случаев достигается через 3–6 мес. После индукции ремиссии лечение сульфасалазином продолжают в течение 3–6 мес. Пациентам с иридоциклитом и кератодермией назначают *метотрексат* (2В) подкожно или внутримышечно в дозе 15 мг/м² на введение 1 раз в нед. При увеите проводят топическую терапию ГК.

Антибактериальные препараты. Доказанных данных об эффективности антибактериальной терапии нет. При РеА, ассоциированном с кишечной инфекцией, возможно применение защищенных пенициллинов или аминогликозидов:

- амикацин внутривенно или внутримышечно в дозе 15 мг/кг в сут — 7–10 дней;
- нетилмицин внутривенно или внутримышечно в дозе 4–6 мг/кг в сут — 7–14 дней.

При РеА, обусловленном хламидийной инфекцией, назначают макролиды:

- азитромицин *per os* в первые сутки лечения в дозе 10 мг/кг, затем в дозе 5 мг/кг в сут 1 раз в сут в течение 6–9 дней;
- джозамицин *per os* в дозе 30–50 мг/кг в сут, разделенной на 3 приема, в течение 10 дней;
- рокситромицин *per os* в дозе 5–8 мг/кг в сут, разделенной на 2 приема, в течение 10 дней;
- спирамицин *per os* в дозе 150–300 тыс. МЕ/кг в сут, разделенной на 2–3 приема, в течение 10 дней. Максимальная суточная доза для детей составляет 300 тыс. МЕ/кг;
- доксициклин *per os* в течение 7–10 дней. У детей старше 12 лет с массой тела более 45 кг в первые сутки лечения — в дозе 200 мг, разделенной на 2, далее — по 100 мг/сут. У детей 9–12 лет с массой тела до 45 кг средняя суточная доза — 4 мг/кг в первый день лечения, далее — в дозе 2 мг/кг в сут в 1–2 приема.

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ

1. Обучение возможно в общеобразовательной школе.
2. Во время посещения школы не показаны занятия физкультурой в общей группе при обострении заболевания.
3. Занятия ЛФК — в стадии ремиссии болезни со специалистом, знакомым с особенностями патологии.

Противопоказаны:

- вакцинация;
- введение гамма-глобулина;

- инсоляция (пребывание на солнце);
- смена климата;
- переохлаждение (в том числе купание в водоемах);
- физические и психические травмы;
- контакты с домашними животными;
- лечение иммуномодуляторами.

Обучение больного

Больной и его родители должны знать об основных клинических признаках, характере заболевания, факторах, провоцирующих обострение. Они должны быть детально информированы обо всех достоинствах и побочных эффектах лекарственных средств (ЛС), необходимости регулярного приема препаратов. Следует инструктировать больных о важности тщательного регулярного мониторинга проводимой терапии. При появлении побочных эффектов пациент должен знать о последовательности своих действий (временной отмене ЛС и обращении к врачу). Необходимо обучение самих пациентов и их родителей навыкам ежедневных тренировок, а также упражнениям лечебной физкультуры.

Ведение пациентов в стационарных условиях

Специализированная 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 цитофлуориметром 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 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 — 28 дней.

Продолжительность лечения пациента в условиях дневного стационара — 14 дней.

Ведение пациента, получающего противоревматические препараты и иммунодепрессанты

До начала лечения всем пациентам — проведение реакции Манту и КТ грудной клетки для исключения туберкулеза.

Во время лечения:

- пациентам, получающим иммунодепрессанты, — проведение реакции Манту и КТ грудной клетки 1 раз в год.

Алгоритм действий при выявлении туберкулезной инфекции

При выявлении положительных туберкулиновых проб (реакция Манту: папула > 5 мм):

- направление на консультацию к врачу-фтизиатру для решения вопроса о проведении Диаскинтеста, туберкулиновых проб с разведением, квантиферонового теста и назначении специфической химиотерапии при наличии показаний.

При выявлении активного туберкулезного процесса:

- метотрексат отменить;
- наблюдение у фтизиатра;
- проведение специфической противотуберкулезной химиотерапии;
- консультация по вопросу коррекции противоревматической терапии в ревматологическом отделении, инициировавшем лечение иммунодепрессантом.

В случае туберкулезной инфекции без очага:

- лечение метотрексатом в стандартной дозе продолжить;
- наблюдение у фтизиатра;
- проведение специфической противотуберкулезной химиотерапии в течение 3 месяцев.

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, не получающего иммунодепрессанты

Осмотр врачом-ревматологом — 1 раз в 3 месяца.

Клинический анализ крови (концентрация гемоглобина, число эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ) — 1 раз в 3 месяца (при необходимости — чаще).

Клинический анализ мочи — 1 раз в 3 месяца (при необходимости — чаще).

Контроль биохимических показателей (общий белок, белковые фракции, мочевины, креатинин, билирубин, калий, натрий, ионизированный кальций, АЛТ, АСТ) — 1 раз в 3 месяца (при необходимости — чаще).

Контроль иммунологических показателей (СРБ; по показаниям — IgA, IgM, IgG, АНФ) — 1 раз в 6 месяцев (при необходимости — чаще).

ЭКГ — 1 раз в 6 месяцев.

УЗИ брюшной полости, сердца, почек — 1 раз в год.

Плановая госпитализация не показана.

Внеплановая госпитализация — в случае обострения заболевания.

Ведение пациента, получающего ГК и/или иммунодепрессанты

Осмотр врачом-ревматологом — 1 раз в месяц.

Клинический анализ крови (концентрация гемоглобина, число эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ) — 1 раз в 2 недели.

Клинический анализ мочи — 1 раз в 2 недели.

Контроль биохимических показателей (общий белок, белковые фракции, мочевины, креатинин, билирубин, калий, натрий, ионизированный кальций, АЛТ, АСТ, ГГТ, щелочной фосфатазы) — 1 раз в 2 недели.

Контроль иммунологических показателей (СРБ; по показаниям — IgA, IgM, IgG, АНФ) — 1 раз в 3 месяца.

ЭКГ — 1 раз в 3 месяца.

УЗИ брюшной полости, сердца, почек — 1 раз в 6 месяцев.

Плановая госпитализация в ревматологическое отделение — 2 раза в год для проведения полного обследования и коррекции терапии.

Внеплановая госпитализация — в случае обострения заболевания.

Алгоритм действий при изменении лабораторных показателей

В случае снижения числа лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов ниже нормы:

- иммунодепрессанты отменить на 5–7 дней;
- после контрольного анализа крови через 5–7 дней: — при нормализации показателей возобновить прием препарата;

— при сохраняющихся изменениях — консультация ревматолога, при необходимости госпитализация.

При повышении уровня мочевины, креатинина, АЛТ, АСТ, ГГТ, билирубина выше нормы:

- иммунодепрессанты отменить на 5–7 дней;
- после контрольного анализа крови через 5–7 дней: — при нормализации показателей возобновить прием препарата;
- при сохраняющихся изменениях — консультация ревматолога, при необходимости госпитализация.

ПОКАЗАНИЯ К ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИМ КОНСУЛЬТАЦИЯМ

1. Оценка показаний для госпитализации пациента в ревматологическое отделение федерального центра.
2. Консультация тяжелых пациентов для решения вопроса о необходимости и безопасности транспортировки больного в федеральный центр.
3. Консультация пациентов без установленного диагноза с подозрением на реактивный артрит.
4. Консультация для решения вопроса о коррекции терапии при неэффективности терапии иммунодепрессантами в течение 3 месяцев.
5. Коррекция терапии при непереносимости противоревматических препаратов.

ПРОФИЛАКТИКА

Не проводится.

ИСХОДЫ И ПРОГНОЗ

У большинства детей с РеА, ассоциированным с *Yersinia* и *Campylobacter*, наблюдается 1 эпизод моноартрита или олигоартрита.

Для РеА, обусловленного другими микроорганизмами, характерно рецидивирующее течение олигоартрита или развитие полиартрита и энтезитов. Для этих пациентов возможно выздоровление или трансформация в артрит, ассоциированный с энтезитом, или в спондилоартрит с поражением крестцово-подвздошных сочленений. Прогноз у детей с РеА, вызванным *Chlamydia* и *Yersinia*, лучше, чем при РеА, обусловленном *Shigella* и *Salmonella*.

СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Детская ревматология. Атлас. 2-е издание. Под ред. АА Баранова, ЕИ Алексеевой. Москва: ПедиатрЪ. 2015. С. 66–69.
2. Ajene A.N., Fischer Walker C.L., Black R.E. Enteric pathogens and reactive arthritis: a systematic review of Campylobacter, salmonella and Shigella-associated reactive arthritis. *J Health Popul Nutr.* 2013; 31: 299–307.
3. Hall JV, Sun J, Slade J, Kintner J, Bambino M, Whittimore J, Schoborg RV. Host nectin-1 is required for efficient Chlamydia trachomatis serovar E development. *Front Cell Infect Microbiol.* 2014 Nov 6;4:158. doi: 10.3389/fcimb.2014.00158.
4. Selmi C., Gershwin M.E. Diagnosis and classification of reactive arthritis. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 546–9.
5. Kumar P, Bhakuni DS, Rastogi S. Diagnosis of Chlamydia trachomatis in patients with reactive arthritis and undifferentiated spondyloarthropathy. *J Infect Dev Ctries.* 2014 May 14;8(5):648-54. doi: 10.3855/jidc.3644.
6. Kvien T.K., Glennas A., Melby K., et al. Reactive arthritis: incidence, triggering agents and clinical presentation. *J Rheumatol.* 1994; 21: 115–22.
7. Lacoste M.G., Cargnelutti D.E., Tamashiro H., et al. Reactive arthritis with conjunctivitis, urethritis and diarrhea in a child: immunological study of potential bacterial trigger. *Clin Exp Rheumatol.* 2008; 26: 381–2.
8. Manimegalai N., Rajamurugan P.S.A., Rajendran C.P., et al. Childhood reactive arthritis. *J Clin Rheumatol.* 2008; 14: 292–3.
9. Moorthy L.N., Gaur S., Peterson M.G., et al. Poststreptococcal reactive arthritis in children: a retrospective study. *Clin Pediatr (Phila).* 2009; 48: 174–82.
10. Pacheco-Tena C., Burgos-Vargas R., Vazquez-Mellado J., et al. A proposal for the classification of patients for clinical and experimental studies on reactive arthritis. *J Rheumatol.* 1999; 26: 1338–46.
11. Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB. et al. Textbook of pediatric rheumatology. 5th edn. Elsevier Saunders, Philadelphia. 2016.
12. Plesca D.A., Luminos M., Spataru L., et al. Postinfectious arthritis in pediatric practice. *Maedica (Buchar).* 2013; 8: 164–9.
13. Sarakbi H.A., Hammoudeh M., Kanjar I., et al. Poststreptococcal reactive arthritis and the association with tendonitis, tenosynovitis, and enthesitis. *J Clin Rheumatol.* 2010; 16: 3–6.
14. Sieper J., Braun J., Kingsley G.H. Report on the Fourth International Workshop on Reactive Arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000; 43:720–34.
15. Taylor-Robinson D, Keat A. Observations on Chlamydia trachomatis and other microbes in reactive arthritis. *Int J STD AIDS.* 2015 Mar;26(3):139-44. doi: 10.1177/0956462414533319. Epub 2014 May 14. Review.
16. Zeidler H, Hudson AP. Causality of Chlamydiae in Arthritis and Spondyloarthritis: a Plea for Increased Translational Research. *Curr Rheumatol Rep.* 2016 Jan;18(2):9. doi: 10.1007/s11926-015-0559-3.
17. Zeidler H, Hudson AP. New insights into Chlamydia and arthritis. Promise of a cure? *Ann Rheum Dis.* 2014 Apr;73(4):637-44. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204110. Epub 2013 Dec 2. Review.
18. Wu I.B., Schwartz R.A. Reiter's syndrome: the classic triad and more. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 59: 113–21.

Раздел 2.

СИСТЕМНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА

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 метаанализов.
- 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 просили 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 просили 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

Сила рекомендаций (1–2) на основании соответствующих уровней доказательств (A–C) и индикаторы доброкачественной практики (табл. 1) — good practice points (GPPs) приводятся при изложении текста рекомендаций.

Таблица 1. Схема для оценки уровня рекомендаций

Степень достоверности рекомендаций	Соотношение риска и преимуществ	Методологическое качество имеющихся доказательств	Пояснения по применению рекомендаций
1А Сильная рекомендация, основанная на доказательствах высокого качества	Польза отчетливо превалирует над рисками и затратами, либо наоборот	Надежные непротиворечивые доказательства, основанные на хорошо выполненных РКИ, или неопровержимые доказательства, представленные в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования вряд ли изменят нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска	Сильная рекомендация, которая может использоваться в большинстве случаев у преимущественного количества пациентов без каких-либо изменений и исключений
1В Сильная рекомендация, основанная на доказательствах умеренного качества	Польза отчетливо превалирует над рисками и затратами, либо наоборот	Доказательства, основанные на результатах РКИ, выполненных с некоторыми ограничениями (противоречивые результаты, методологические ошибки, косвенные или случайные и т.п.), либо других веских основаниях. Дальнейшие исследования (если они проводятся), вероятно, окажут влияние на нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска и могут изменить ее	Сильная рекомендация, применение которой возможно в большинстве случаев
1С Сильная рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества	Польза, вероятно, будет превалировать над возможными рисками и затратами, либо наоборот	Доказательства, основанные на обсервационных исследованиях, бессистемном клиническом опыте, результатах РКИ, выполненных с существенными недостатками. Любая оценка эффекта расценивается как неопределенная	Относительно сильная рекомендация, которая может быть изменена при получении доказательств более высокого качества
2А Рекомендация низкой силы, основанная на доказательствах высокого качества	Польза сопоставима с возможными рисками и затратами	Надежные доказательства, основанные на хорошо выполненных РКИ или подтвержденные другими неопровержимыми данными. Дальнейшие исследования вряд ли изменят нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска	Слабая рекомендация. Выбор наилучшей тактики будет зависеть от клинической ситуации (обстоятельств), пациента или социальных предпочтений
2В Слабая рекомендация, основанная на доказательствах умеренного качества	Польза сопоставима с рисками и осложнениями, однако в этой оценке есть неопределенность	Доказательства, основанные на результатах РКИ, выполненных с существенными ограничениями (противоречивые результаты, методологические дефекты, косвенные или случайные), или сильные доказательства, представленные в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования (если они проводятся), скорее всего, окажут влияние на нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска и могут изменить ее	Слабая рекомендация. Альтернативная тактика в определенных ситуациях может явиться для некоторых пациентов лучшим выбором
2С Слабая рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества	Неоднозначность в оценке соотношения пользы, рисков и осложнений; польза может быть сопоставима с возможными рисками и осложнениями	Доказательства, основанные на обсервационных исследованиях, бессистемном клиническом опыте или РКИ с существенными недостатками. Любая оценка эффекта расценивается как неопределенная	Очень слабая рекомендация; альтернативные подходы могут быть использованы в равной степени

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Системная красная волчанка (СКВ) — системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, в основе которого лежит генетически обусловленное нарушение иммунной регуляции, определяющее образование органонеспецифических антител к антигенам ядер клеток и иммунных комплексов с развитием иммунного воспаления в тканях многих органов.

Код по МКБ-10

M32 Системная красная волчанка.

M32.0 Лекарственная системная красная волчанка.

M32.1 Системная красная волчанка с поражением других органов или систем.

M32.8 Другие формы системной красной волчанки.

M32.9 Системная красная волчанка неуточненная.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Системная красная волчанка — наиболее часто встречающаяся патология из группы системных заболеваний соединительной ткани; поражает преимущественно девушек и молодых женщин. СКВ редко начинается у детей в дошкольном возрасте; подъем заболеваемости отмечается с возраста 8–9 лет, а пик ее приходится на 14–25 лет. Среди больных в возрасте до 15 лет соотношение девочек и мальчиков составляет в среднем 4,5:1.

Распространенность СКВ у детей от 1 года до 9 лет колеблется в пределах 1,0–6,2, а в 10–19 лет — от 4,4 до 31,1 случая на 100 тыс. детского населения. Заболеваемость составляет в среднем 0,4–0,9 случая на 100 тыс. детского населения в год.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Этиология СКВ до настоящего времени остается неясной, что определяет трудности диагностики и лечения. Предполагается роль различных эндо- и экзогенных факторов.

Генетическая предрасположенность

О роли наследственности свидетельствуют высокая частота развития СКВ в семьях больных, многократно более высокий показатель конкордантности (частота поражения обоих партнеров близнецовой пары) среди монозиготных близнецов по сравнению с дизиготными, выявление у клинически асимптомных родственников больных антинуклеарных антител (АТ), ложноположительной реакции Вассермана и др. При наличии заболевания у матери риск развития СКВ у дочери составляет 1:40, у сына — 1:250.

Носительство HLA-DR2 или HLA-DR3 независимо повышает риск развития СКВ в 2–3 раза, а наличие гаплотипов A1, B8, DR3 определяет 10-кратное повы-

шение риска у представителей европеоидной расы. СКВ связана с генетически обусловленным дефицитом отдельных компонентов комплемента (C1q, C2, C4), а также ассоциируется с полиморфизмом генов цитокинов (в частности, ФНО-α), генов FcγRIIA- и FcγRIIIA-рецепторов, связывающих подклассы IgG и др.

Гормональные факторы

Среди пациентов с СКВ преобладают женщины. У девочек-подростков начало заболевания связано с наступлением менархе; активность заболевания повышается во время беременности и после родов. Это связывают с различным воздействием половых гормонов на иммунный ответ (эстрогены способствуют повышению синтеза антител, а андрогены снижают образование антител и подавляют клеточные реакции). У женщин репродуктивного возраста с СКВ наблюдаются пониженные уровни тестостерона, прогестерона и высокие — эстрогенов; у больных обоих полов повышен уровень пролактина и понижен — дегидроэпиандростерона сульфата.

Факторы внешней среды

Первостепенное значение имеет инсоляция. Ультрафиолетовое облучение (УФО) способно изменять антигенные свойства ДНК клеток кожи, индуцируя развитие аутоиммунных реакций у предрасположенных индивидуумов, а также усиливает высвобождение интерлейкинов (ИЛ) 1, 3, 6 и ФНО-α, способствуя развитию локального воспаления.

Инфекция

Имеется ряд косвенных подтверждений возможной пусковой роли некоторых вирусов, в том числе так называемых медленных вирусов (ретровирусов), в развитии патологического процесса.

При СКВ нарушается иммунная регуляция, что сопровождается утратой иммунологической толерантности к собственным антигенам и развитием аутоиммунного ответа с продукцией широкого спектра АТ, в первую очередь к хроматину (нуклеосоме) и его отдельным компонентам, нативной ДНК и гистонам.

Фундаментальным звеном патогенеза СКВ являются генетически детерминированные или индуцированные дефекты апоптоза, способствующие высвобождению нуклеосом из клеток, персистенции и экспансии аутореактивных клонов Т и В клеток, что приводит к активации поликлональных В лимфоцитов и формированию Т-зависимого иммунного ответа на аутоантигены.

Среди широкого спектра АТ основная роль принадлежит АТ к ДНК, которые образуют с антигенами циркулирующие иммунные комплексы. Они откладываются в субэндотелиальном слое базальной мембраны сосудов разных органов, вызывая воспалительную реакцию, активируя комплемент, миграцию нейтрофилов, высвобождение кининов, простагландинов и других повреждающих факторов и, как следствие, повреж-

дение тканей различных органов и систем. Системное иммунное воспаление при СКВ также может быть связано с цитокинзависимым (ИЛ 1 и ФНО- α) повреждением эндотелия, активацией лейкоцитов и системы комплемента, что имеет большое значение в поражении органов, недоступных для иммунных комплексов, например центральной нервной системы (ЦНС).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клинические симптомы СКВ характеризуется выраженным клиническим полиморфизмом. Почти у 20% детей наблюдаются моноорганные варианты дебюта.

Общие проявления

Лихорадка (обычно неправильного типа), нарастающая слабость, недомогание, снижение аппетита, потеря массы тела, усиленное выпадение волос.

Поражение кожи и ее придатков

Наблюдается у 80–95% детей.

Волчаночная «бабочка» отмечается у 80% детей, из них у 40% уже в дебюте заболевания. Представляет собой симметричные эритематозные высыпания на коже лица.

Располагается на скуловой области и переносице. Может распространяться на кожу лба, подбородка, свободного края ушной раковины и ее мочки.

Эритематозные высыпания также могут отмечаться на открытых участках кожи: в области верхней трети груди и спины (область декольте), над локтевыми, коленными суставами и др.

Дискоидные очаги — эритематозные высыпания с гиперемизированными краями и депигментацией в центре, инфильтрацией, фолликулярным гиперкератозом и последующей рубцовой атрофией. Локализуются преимущественно на коже волосистой части головы, лица, шеи; наблюдаются обычно при хроническом течении СКВ.

Фотосенсибилизация — эритематозные высыпания на коже появляются у детей в весенне-летний период. Их яркость увеличивается после пребывания на солнце или лечения УФ-облучением.

Капиллярит — отечная эритема с телеангиэктазиями и атрофией на подушечках пальцев, ладонях и подошвенной поверхности стоп. Наблюдается у большинства детей в остром периоде заболевания.

Геморрагические высыпания — петехиальные или пурпурозные элементы, обычно располагаются симметрично на коже дистальных отделов конечностей.

Сетчатое ливедо — синевато-фиолетовые пятна, образующие сетку. Локализуются на коже нижних, реже — верхних конечностей и туловища.

Синдром Рейно — периодически развивающаяся ишемия пальцев, обусловленная вазоспазмом и струк-

турными поражениями сосудов. У детей с СКВ наблюдается значительно реже, чем у взрослых.

Алопеция характерна для больных СКВ. Истончение и повышенное выпадение волос приводит к гнездовому или диффузному облысению. По краю ростовой зоны надо лбом у больных нередко располагаются «столбики», образовавшиеся из обломанных волос. Возможно выпадение бровей и ресниц.

Неспецифические кожные высыпания наблюдаются у больных при высокой активности СКВ; представлены всеми основными морфологическими видами кожных элементов — от пятнисто-папулезных до буллезных. Располагаются симметрично, причем на разных участках кожи одновременно могут наблюдаться различные элементы.

В активный период заболевания также часто наблюдаются ксеродермия, деформация и ломкость ногтей.

Поражение слизистых оболочек

Диагностируется более чем у 30% детей в активный период болезни.

Волчаночная эритема — эритематозно-отечные пятна с четкими границами и иногда с эрозивным центром. Пятна располагаются в области твердого неба. По периферии пятен нередко образуются телеангиэктазии.

Афтозный стоматит — безболезненные эрозивные или (реже) более глубокие язвенные очаги с кератотическим ободком и интенсивной эритемой. Располагаются преимущественно на внутренней поверхности щек и деснах.

Хейлит — поражение красной каймы губ — проявляется подчеркнутостью ободка по краю губы, отечностью, гиперемией. Чаще поражается нижняя губа. Формируются трещинки, эрозии или язвочки, покрытые серозными или серозно-кровянистыми корочками с последующим развитием рубцовой атрофии.

Поражение суставов

У 90% заболевших наблюдаются артралгии в крупных и мелких суставах конечностей, артрит. Артрит может носить острый, подострый и хронический характер.

Для **острого артрита** типично множественное и чаще симметричное поражение суставов. Наиболее часто поражаются проксимальные межфаланговые суставы кистей, коленные, голеностопные и локтевые суставы. Характерны выраженные периартикулярные реакции, болевые контрактуры. Симптомы быстро исчезают после начала лечения ГК.

Подострый артрит характеризуется длительным, волнообразным и нередко прогрессирующим течением. Пораженные суставы болезненны, экссудативные изменения в них умеренные; ограничение функции — преходящее, утренняя скованность — непродолжительная.

При **хроническом артрите** формируется веретенообразная деформация проксимальных межфаланго-

вых суставов пальцев кистей. При рентгенологическом исследовании диагностируют остеопороз.

Поражение костей

У 10–15% заболевших развивается асептический некроз (костно-хрящевая секвестрация с вторичным остеосклерозом) эпифиза головки бедренной кости. Другие кости поражаются редко. Клинически проявляется стойкой болью и нарушением функции сустава. У детей возникает значительно реже, чем у взрослых.

Поражение мышц

Наблюдается у 30–40% детей в активном периоде СКВ. Чаще поражаются проксимальные мышцы конечностей: развиваются миалгии с вовлечением симметрично расположенных мышц и полимиозит, характеризующийся болями в мышцах, болезненностью их при пальпации, умеренным повышением активности ферментов мышечного распада (КФК, альдолазы).

Поражение серозных оболочек

Плевра, перикард или брюшина вовлекаются в патологический процесс у 30–50% больных.

Плеврит — симметричный, чаще сухой. При высокой активности заболевания может носить экссудативный характер. Протекает бессимптомно, но может проявляться сухим кашлем, болями в грудной клетке. При аускультации выявляется шум трения плевры.

Перикардит у детей наблюдается чаще, чем у взрослых. В большинстве случаев протекает без яркой клинической манифестации и обнаруживается только при ЭхоКГ (утолщение и сепарация листков эпиперикарда). При высокой активности заболевания сопровождается скоплением экссудата; в отдельных случаях при появлении массивного выпота может возникнуть угроза тампонады сердца.

Асептический перитонит сопровождается клинической картиной острого живота. Отмечается ограниченное поражение брюшины (перигепатит, периспленит). Могут наблюдаться боли в подреберье.

Поражение респираторного тракта

Наблюдается у 10–30% заболевших.

Острый волчаночный пневмонит развивается при высокой активности заболевания. Клинически проявляется кашлем, одышкой, акроцианозом, ослаблением дыхания и возникновением хрипов в легких. При рентгенографии: симметрично расположенные инфильтративные тени в легких, дисковидные ателектазы, плевродиафрагмальные спайки.

Хроническое интерстициальное поражение легких клинически проявляется признаками медленно прогрессирующей дыхательной недостаточности. При рентгенографии — усиление и деформация интерстициального рисунка.

Легочные (альвеолярные) геморрагии клинически проявляются острым респираторным дистресс-синдромом; сопровождаются выраженной гипоксией.

У детей отмечаются очень редко. Могут привести к летальному исходу.

Легочная гипертензия формируется в рамках антифосфолипидного синдрома (АФС); у детей наблюдается редко.

Тромбоз сосудов и инфаркт легких наблюдаются у детей крайне редко.

Поражение сердца

Развивается у 52–89% заболевших. Наиболее часто поражаются оболочки сердца и миокард, реже — коронарные сосуды.

Перикардит (см. выше).

Миокардит характеризуется расширением границ сердца, изменением звучности тонов, снижением сократительной способности миокарда, нарушением сердечного ритма и проводимости, появлением признаков сердечной недостаточности. Клинические проявления чаще скудные и обнаруживаются только при комплексном инструментальном исследовании.

Эндокардит в последние годы наблюдается реже. Выявляют вагвулит митрального, реже — аортального или трехстворчатого клапанов, или его исходы в виде уплотнения створок. Формирование пороков сердца нехарактерно и встречается крайне редко.

Атипичный бородавчатый эндокардит Либмана-Сакса — специфичный признак СКВ. Характеризуется образованием бородавчатых наложений диаметром 1–4 мм в участках мелких изъязвлений эндокарда. Возможны появление мелких перфораций створок клапанов и разрыв хорд: при ЭхоКГ в этих случаях выявляют вегетации на клапанах. Наблюдается нечасто.

Коронарит у детей наблюдается редко. Протекает бессимптомно, диагностируется на основании инструментального обследования. В редких случаях развиваются аневризмы коронарных артерий.

Поражение почек

Нефрит при СКВ клинически диагностируют у 70–75% детей. У большинства больных он развивается в течение первых 2 лет с момента начала заболевания, а примерно у 1/3 — уже в его дебюте. По классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) выделяют 6 типов поражения почек при СКВ (табл. 2).

Поражение ЖКТ, печени и поджелудочной железы

Наблюдают у 30–40% детей с СКВ. Клинически отмечают снижение аппетита, тошнота, боли в животе, иногда диарея. При эндоскопическом исследовании выявляют эзофагит, гастрит и/или дуоденит; у части больных — эрозии и язвы.

Поражение кишечника проявляется **геморрагиями**, инфарктами и некрозами последующей перфорацией и развитием кишечного кровотечения или

Таблица 2. Поражения почек при СКВ (Классификация ВОЗ)

Тип	Описание	Клинико-лабораторные проявления
I	Отсутствие изменений по данным световой, иммунофлюоресцентной и электронной микроскопии	Отсутствуют
II A	Мезангиальный гломерулонефрит (ГН) с минимальными изменениями (отсутствие светооптических изменений в биоптате при наличии отложений иммунных комплексов в мезангиуме по данным иммунофлюоресцентной и электронной микроскопии)	Отсутствуют
II B	Мезангиальный ГН (различная степень мезангиальной гиперклеточности с наличием иммунных депозитов в мезангии)	Протеинурия < 1 г/сут Эритроциты 5–15 в поле зрения
III	Очаговый пролиферативный ГН (активное или хроническое, сегментарное или тотальное, эндо- или экстракапиллярное повреждение с вовлечением менее 50% клубочков)	Протеинурия < 2 г/сут Эритроциты 5–15 в поле зрения
IV	Диффузный пролиферативный ГН (те же изменения, что в классе III, с вовлечением более 50% клубочков)	Протеинурия > 2 г/сут Эритроциты > 20 в поле зрения Артериальная гипертензия Почечная недостаточность
V	Мембранозный ГН (равномерное утолщение базальной мембраны клубочков вследствие субэпителиального и внутримембранного отложения иммунных комплексов)	Протеинурия > 3,5 г/сут Скудный мочевого осадок
VI	Хронический гломерулосклероз (диффузный и сегментарный гломерулосклероз, атрофия канальцев, интерстициальный фиброз, артериолосклероз)	Артериальная гипертензия Почечная недостаточность

фибринозно-гнояного перитонита. Встречается редко, существенно ухудшает прогноз, определяет развитие волчаночного абдоминального криза.

Поражение печени характеризуется **гепатомегалией, гепатитом**. При сочетании СКВ и АФС развиваются инфаркты печени, тромбоз печеночных вен (синдром Бадда–Киари).

Поражение поджелудочной железы (панкреатит) может быть следствием патологического процесса в рамках СКВ или воздействия больших доз ГК.

Поражение нервной системы

Диагностируется у 30–50% детей.

Психические нарушения — острый психоз с появлением продуктивной симптоматики в виде зрительных и слуховых галлюцинаций; шизофреноподобные расстройства; аффективные синдромы (маниакальный и депрессивный); двигательное беспокойство; нарушения сна и др.

Органический мозговой синдром — прогрессирующее ухудшение когнитивных функций (памяти, внимания, мышления), заметное снижение интеллекта, ухудшение успеваемости в школе; утрата определенных навыков; эмоционально-личностные расстройства (эмоциональная лабильность, апатия, депрессия, иногда эйфория и др.).

Головная боль может носить мигреноподобный характер и быть единственным проявлением СКВ.

Судорожный синдром — генерализованные эпилептиформные припадки.

Хорея односторонняя или генерализованная.

Транзиторные нарушения мозгового кровообращения характеризуются общемозговой, очаговой или смешанной симптоматикой, сохраняющейся не более 24 ч.

Ишемический инсульт наблюдается у детей значительно реже, чем у взрослых, и обычно при сочетании СКВ с АФС.

Внутричерепные кровоизлияния.

Поражение спинного мозга (поперечный миелит) проявляется нижним парапарезом, нарушением чувствительности в нижней половине туловища, тазовыми расстройствами, выраженной болью в спине.

Поражение черепно-мозговых нервов — глазодвигательных, тройничного, лицевого или зрительного.

Поражение периферической нервной системы протекает по типу симметричной дистальной, преимущественно сенсорной, полинейропатии, редко — множественной мононейропатии.

В отдельных случаях развивается синдром Гийе–Барре (острая воспалительная полирадикулонейропатия).

Поражение органа зрения

Встречается достаточно редко — у 3–5% заболевших. Клинически может проявляться в виде эписклерита, иридоциклита, неврита зрительного нерва, ретиноваскулита (окклюзия сосудов, субретинальный и ретинальный отек, геморрагии), пролиферативной ретинопатии и нарушения зрения.

Антифосфолипидный синдром

У детей с СКВ при развитии АФС наиболее часто (44%) наблюдается тромбоз мелких сосудов. Венозные тромбозы развиваются у 28% пациентов, артериальные — у 25%, смешанные — у 3%. Характерен рецидивирующий тромбоз сосудов любого калибра и локализации. Это определяет широту спектра его клинических проявлений.

ТЕЧЕНИЕ

Течение болезни обычно волнообразное, с чередованием периодов обострений и ремиссий. В целом СКВ у детей отличается более острым началом и течением, более ранней и бурной генерализацией и менее благоприятным исходом, чем у взрослых.

ОСЛОЖНЕНИЯ

Мочевыделительная система: артериальная гипертонзия, почечная недостаточность.

Сердечно-сосудистая система: атеросклероз, кардиомиопатия.

Иммунная система: частые инфекционные заболевания, функциональная аспления, злокачественные новообразования.

Скелетно-мышечная система: остеопороз, компрессионные переломы.

Орган зрения: катаракта, глаукома, слепота.

Эндокринная система: диабет, задержка роста, полового развития, ожирение, невынашивание беременности.

ДИАГНОСТИКА**Лабораторные исследования**

Клинический анализ крови: увеличение СОЭ, лейкопения с лимфопенией, тромбоцитопения, гемолитическая анемия с положительной реакцией Кумбса.

Биохимические и иммунологические исследования крови

Антинуклеарный фактор выявляется у 95% больных; специфичность признака невелика, поскольку он нередко бывает положительным у больных с другими ревматическими и неревматическими заболеваниями.

Антитела к двуспиральной ДНК выявляются у 40–70% больных; высокоспецифичны для СКВ, их уровень

обычно коррелирует с активностью волчаночного нефрита.

Антитела к гистонам более характерны для лекарственного-волчаночноподобного синдрома; при СКВ — ассоциированы с развитием артрита.

Антитела к Sm-антигену выявляются у 20–50% больных; высокоспецифичны для СКВ.

Антитела к РНК-полимеразе (Ro-антигену) и протеину, входящему в состав РНК (La-антигену), менее специфичны для СКВ; ассоциированы с лимфопенией, тромбоцитопенией, фотодерматитом и легочным фиброзом. Их обнаруживают у 60–80% больных с синдромом Шегрена; характерны для больных подострой кожной и лекарственной волчанкой.

Антифосфолипидные антитела (АТ к кардиолипину, АТ к β 2-гликопротеину I, волчаночный антикоагулянт) обнаруживаются у 50–60% детей с СКВ и, как и ложноположительная реакция Вассермана, являются серологическими маркерами вторичного АФС.

Ревматоидный фактор нередко выявляют у детей с СКВ с выраженным суставным синдромом.

Снижение общей гемолитической активности компонента (CH50) и его компонентов (C3, C4) обычно коррелирует с активностью волчаночного нефрита, в отдельных случаях может быть следствием генетически детерминированного дефицита.

Клинический анализ мочи: протеинурия, гематурия, лейкоцитурия, цилиндрuria.

Инструментальные исследования

ЭКГ: признаки ишемии миокарда.

ЭхоКГ: УЗ-признаки перикардита, миокардита, эндокардита, вальвулита.

УЗИ органов брюшной полости, почек: гепатомегалия, спленомегалия, увеличение поджелудочной железы, увеличение почек, изменение эхогенности паренхиматозных органов, нарушение кровотока, жидкость в брюшной полости.

КТ органов грудной клетки: пневмонит, плеврит, инфаркт легкого.

КТ и МРТ брюшной полости: инфаркты паренхиматозных органов, окклюзия сосудов, гепатомегалия, спленомегалия, увеличение поджелудочной железы, увеличение почек, изменение структуры паренхиматозных органов, жидкость в брюшной полости.

КТ и МРТ головного мозга: кровоизлияния, инсульт.

Двухэнергетическая рентгеновская остеоденситометрия: снижение минеральной плотности костной ткани.

Эзофагогастродуоденоскопия: гастрит, эзофагит, дуоденит; у пациентов, получающих терапию ГК, могут выявляться эрозии и язвы верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Колоноскопия: неспецифическое воспаление кишечника.

Электромиография (по показаниям): миозит.

КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ

Для установления диагноза СКВ наиболее широко используют классификационные критерии Американской коллегии ревматологов (табл. 3). Чувствительность данных критериев составляет 78–96%, а специфичность — 89–96%.

Дифференциальный диагноз необходимо проводить со следующими заболеваниями:

- ревматические болезни (системный ЮИА, ювенильный дерматомиозит, острая ревматическая лихорадка, болезнь Шенлейна–Геноха, первичный АФС, узелковый полиартериит, микроскопический полиангиит, системный склероз и др.);
- гематологические заболевания (гемолитическая анемия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура);
- лимфопролиферативные заболевания (лимфогранулематоз, лимфома);
- инфекции (боррелиоз, или болезнь Лайма; вирусные гепатиты В и С с внепеченочными проявлениями; туберкулез; сифилис; иерсиниоз; ВИЧ-инфекция и др.);
- воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит с системными проявлениями, болезнь Крона);
- болезни почек (гломерулонефрит и др.);
- инфекционный эндокардит;
- лекарственная волчанка;
- паранеопластический волчаночноподобный синдром.

Таблица 3. Критерии диагностики СКВ (Американская коллегия ревматологов, 1997)

Критерии	Определение
1. Высыпания в скуловой области	Фиксированная эритема: плоская или приподнимающаяся на скуловых дугах с тенденцией к распространению на назолабиальные складки
2. Дискоидные высыпания	Эритематозные приподнимающиеся бляшки с кератотическим нарушением и фолликулярными пробками; на старых очагах могут встречаться атрофические рубчики
3. Фотосенсибилизация	Кожные высыпания как результат необычной реакции на инсоляцию, по данным анамнеза или наблюдениям врача
4. Язвы полости рта	Язвы во рту или носоглоточной области, обычно безболезненные, выявляет врач при осмотре
5. Артрит	Неэрозивный артрит ≥ 2 периферических суставов, характеризующийся болезненностью, припухлостью или выпотом
6. Серозит	Плеврит (плевральные боли в анамнезе, шум трения плевры при аускультации, плевральный выпот), и/или Перикардит (шум трения перикарда, выпот в перикарде, ЭКГ-признаки)
7. Поражение почек	Стойкая протеинурия $> 0,5$ г/сут, или Цилиндрурия (эритроцитарные, гемоглобиновые, зернистые, смешанные цилиндры)
8. Неврологические нарушения	Судороги или психоз, не связанные с приемом лекарств или метаболическими нарушениями, вследствие уремии, кетоацидоза, электролитного дисбаланса
9. Гематологические нарушения	Гемолитическая анемия с ретикулоцитозом Лейкопения ($< 4,0 \times 10^9/\text{л}$) при 2 или более определениях Лимфопения ($< 1,5 \times 10^9/\text{л}$) при 2 или более исследованиях Тромбоцитопения ($< 100 \times 10^9/\text{л}$), не связанная с приемом лекарств
10. Иммунные нарушения	Антитела к нативной ДНК в повышенных титрах Наличие антител к Sm-антигену Наличие АФЛ: 1) повышенный титр антител к кардиолипину (IgM или IgG); 2) выявление волчаночного антикоагулянта стандартным методом; 3) ложноположительная реакция Вассермана в течение не менее 6 мес при отсутствии сифилиса, подтвержденного с помощью реакции иммобилизации бледной трепонемы или в тесте абсорбции флюоресцирующих антитрепонемных антител
11. Антиядерный фактор (антиядерные антитела)	Повышение титра АНФ в тесте иммунофлюоресценции или в другом сходном тесте, не связанном с приемом лекарств, способных вызывать лекарственную волчанку
При наличии у больного 4 или более признаков в любом сочетании диагноз СКВ считается достоверным, при наличии 3 признаков — вероятным	

ПРИМЕРЫ ДИАГНОЗОВ

- **Пример № 1.** Системная красная волчанка, острое течение. Люпус-нефрит, IV тип, нефротический синдром. Панцитопения.
- **Пример № 2.** Системная красная волчанка, умеренная степень активности. Поперечный миелит с распространением с уровня С6 до периферических отделов на уровне конуса, нижняя вялая параплегия, нарушение функции тазовых органов по периферическому типу, анестезия с уровня ТН-8.

Оценка активности СКВ

Оценка врачом активности болезни по визуальной аналоговой шкале.

Для более точной оценки состояния пациентов при динамическом наблюдении используют различные балльные индексы («Приложение»):

- SLEDAI (The Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index);
- SLAM (The Systemic Lupus Activity Measure);
- BILAG (The British Isles Lupus assessment Group Index);
- ECLAM (The European Consensus Lupus Activity Measured).

В педиатрической ревматологии чаще используют шкалы SLEDAI и BILAG.

Оценка повреждения внутренних органов и систем

Индекс органного повреждения (SLICC/ACR Damage Index).

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 продуктов с повышенным содержанием кальция и витаминов D для профилактики остеопороза.

Лечебная физкультура. Лечебная физкультура, массаж в периоды низкой активности и ремиссии заболевания.

Медикаментозное лечение

Глюкокортикостероиды (2С). При высокой и кризовой активности СКВ доза преднизолона внутрь составляет 1–1,5 мг/кг в сут (не более 70–80 мг/сут). Длительность приема максимальной дозы составляет 8–10 нед, затем дозу постепенно медленно снижают

до поддерживающей — 0,2–0,3 мг/кг в сут. Длительность приема составляет несколько лет. При развитии обострения заболевания доза преднизолона может повышаться до максимальной.

При умеренной активности СКВ доза преднизолона составляет 0,7–1,0 мг/кг в сут, длительность приема — 6–8 нед с постепенным снижением дозы до поддерживающей — 0,2–0,3 мг/кг в сут. Длительность приема — несколько лет.

При низкой активности СКВ доза преднизолона составляет 0,3–0,5 мг/кг в сут, длительность приема — 4–6 нед, затем доза снижается до поддерживающей — 0,2–0,3 мг/кг в сут.

Пульс-терапия ГК (2С). Назначение сверхвысоких доз метилпреднизолона внутривенно в дозе 10–30 мг/кг в сут (не более 1000 мг/сут) в течение 3–5 последовательных дней в зависимости от тяжести состояния больного.

Иммунодепрессанты. Назначаются при высокоактивном нефрите, тяжелом поражении ЦНС, резистентности к предшествующей терапии ГК или необходимости усиления иммуносупрессивной терапии при наличии выраженных побочных эффектов ГК, а также с целью реализации стероидсберегающего эффекта и поддержания более стойкой ремиссии.

Циклофосфамид (2С) применяется при СКВ высокой активности, волчаночном нефрите, поражении ЦНС, полисерозите, рефрактерном к ГК. Препарат *per os* назначают в дозе 1,0–2,5 мг/кг в сут в течение нескольких месяцев или в виде *пульс-терапии* в дозе 0,5 (0,75–1,0) г/м² на введение 1 раз в мес с дальнейшим увеличением промежутка между инфузиями.

Азатиоприн (2С) назначается при индуцированной циклофосфамидом или другими иммунодепрессантами ремиссии волчаночного нефрита, для лечения стероидзависимых и стероидрезистентных больных с менее тяжелыми вариантами СКВ (тромбоцитопенией, выраженным и распространенным кожным синдромом и др.). Применяют *per os* в дозе 1,0–3,0 мг/кг в сут под контролем числа лейкоцитов ($\geq 4,5\text{--}5,0 \times 10^9/\text{л}$).

Циклоспорин (2С) показан при стероидрезистентном или рецидивирующем стероидзависимом нефротическом синдроме, обусловленном мембранозным волчаночным нефритом (V класс), а также при тромбоцитопении, анемии, кожных изменениях, полисерозите, рефрактерном к ГК. Назначают *per os* в дозе 2,0–5,0 мг/кг в сут.

Препараты микофеноловой кислоты (2С) применяют при невозможности проводить лечение циклофосфамидом в связи с развитием побочных эффектов или нежеланием пациента, а также для поддержания индуцированной циклофосфамидом ремиссии волчаночного нефрита, для индукции ремиссии в случаях неэффективности циклофосфамида или других иммунодепрессантов и для купирования экстраренальных проявлений СКВ при резистентности к другим цитостатикам.

Микофенолата мофетил назначают *per os* в дозе 600 мг/м² 2 раза в сут; микофеноловую кислоту — *per os* в дозе 450 мг/м² 2 раза в сут.

Метотрексат (2С) применяют при нетяжелых «непочечных» вариантах СКВ с резистентным кожным и мышечно-суставным синдромом для более быстрого достижения ремиссии и снижения дозы ГК. Назначают *per os* в дозе 7,5–10,0 мг/м² на прием 1 раз в нед в течение 6 мес и более.

Аминохинолиновые препараты (1В) назначают **всем пациентам с СКВ** в комбинации с ГК. Применяют гидроксихлорохин *per os* в дозе 100–400 мг/сут (не более 5,0 мг/кг в сут) или хлорохин *per os* в дозе 125–250 мг/сут (не более 4,0 мг/кг в сут).

Иммуноглобулин человеческий нормальный (2С) включают в схему терапии при тяжелом обострении, внепочечной патологии (тромбоцитопения, поражение ЦНС, распространенное поражение кожи и слизистых оболочек, АФС, пневмонит) в дозе 0,2 г/кг на курс. При инфекционных осложнениях — в дозе 0,4–2,0 г/кг на курс.

Генно-инженерные биологические препараты (2С) назначают при высокой активности заболевания с поражением почек, ЦНС, легочным васкулитом, тромбоцитопенией, резистентной к стандартной комбинированной терапии. Применяют **ритуксимаб** внутривенно в дозе 375 мг/м² на введение 1 раз в нед в течение 4 последовательных недель или в дозе 750 мг/м² на введение дважды с интервалом 14 дней.

Препараты, оказывающие влияние на микроциркуляцию

Пентоксифиллин (2С) применяют при СКВ с проявлениями васкулита, поражением почек и ЦНС. Препарат назначают внутривенно в дозе 20 мг на 1 год жизни в сут, разделенной на 2 приема. Инфузии препарата проводятся в течение 12–14 дней, после чего пациента переводят на пероральный прием препарата в той же дозе. Продолжительность лечения должна быть не менее 6–12 мес.

Дипиридамол (2С) применяется при СКВ с проявлениями васкулита, поражением почек, ЦНС. Препарат назначается в дозе 5 мг/кг в сут, разделенной на 2–3 приема. Продолжительность лечения — не менее 12 мес.

Препараты простагландинов применяют при катастрофическом АФС. **Алпростадил** (2С) назначают в суточной дозе 6 нг/кг в час, разделенной на 2 приема. Препарат вводится только через инфузомат, со скоростью не менее 50–75 мл/ч, в течение не менее 2 ч. Длительность терапии составляет 14 дней, затем доза препарата снижается до 3 нг/кг в час. Инфузии продолжают в течение 3 дней, после чего препарат отменяется. Во избежание развития нежелательных явлений (резкое снижение артериального давления, экстрасистолия, тахи-, брадикардия) введение препарата проводится только при постоянном мониторинге ЭКГ.

Низкомолекулярные гепарины (2С) применяют при катастрофическом АФС. Назначаются строго

подкожно в дозе 65–85 МЕ/кг в сут. Длительность применения — 2–4 нед.

В случае необходимости проводят мониторинг противосвертывающей активности низкомолекулярных гепаринов по уровню анти-Ха. Забор образцов крови для этого осуществляют через 3–4 ч после инъекции, когда достигается максимальный уровень анти-Ха активности в плазме крови. Целевой уровень анти-Ха в плазме крови должен быть в пределах 0,2–0,4 МЕ анти-Ха/мл. Максимальный допустимый уровень — 1,0–1,5 МЕ анти-Ха/мл.

Антикоагулянты непрямого действия (2С). После завершения терапии низкомолекулярными гепаринами с целью профилактики тромботических осложнений пациентам назначают антикоагулянты непрямого действия — варфарин. Дозу препарата контролируют по уровню международного нормализованного отношения (МНО). Рекомендуемый коридор МНО составляет 2,0–3,0.

Сопутствующее лечение. Наряду с указанной терапией в лечении СКВ по показаниям используют гипотензивные ЛС, диуретики, антибиотики, ЛС для профилактики и лечения остеопороза и другие симптоматические ЛС.

Хирургическое лечение

Показания:

- протезирование суставов в случае развития асептического некроза кости;
- трансплантация почек при отсутствии восстановления функции почек через 2 года от начала гемодиализа при нефропатии.

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ

1. Всем детям — оформление статуса «ребенок-инвалид».
2. Обучение на дому показано детям, получающим ГИБП.
3. Во время посещения школы не показаны занятия физкультурой в общей группе.
4. Занятия ЛФК в стадии ремиссии болезни со специалистом, знакомым с особенностями патологии.

Противопоказаны:

- вакцинация;
- введение гамма-глобулина;
- инсоляция (пребывание на солнце);
- смена климата;
- переохлаждение (в том числе купание в водоемах);
- физические и психические травмы;
- контакты с домашними животными;
- лечение иммуномодуляторами.

Обучение больного

Больной и его родители должны знать об основных клинических признаках, характере заболевания, факторах, провоцирующих обострение. Они должны

быть детально информированы обо всех достоинствах и побочных эффектах ЛС, необходимости регулярного приема препаратов. Следует инструктировать больных о важности тщательного регулярного мониторинга проводимой терапии. При появлении побочных эффектов пациент должен знать о последовательности своих действий (временной отмене ЛС и обращении к врачу). Необходимо обучение самих пациентов и их родителей навыкам ежедневных тренировок, а также упражнениям лечебной физкультуры.

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 цитофлуориметром 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 системной красной волчанкой 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 противоревматические препараты, иммунодепрессанты и/или ГИБП

До начала лечения всем пациентам — проведение реакции Манту и КТ грудной клетки для исключения туберкулеза.

Во время лечения:

- пациентам, получающим иммунодепрессанты, — проведение реакции Манту и КТ грудной клетки 1 раз в год;
- пациентам, получающим ГИБП, — проведение реакции Манту и КТ грудной клетки 1 раз в 6 месяцев.

Алгоритм действий при выявлении туберкулезной инфекции

При выявлении положительных туберкулиновых проб (реакция Манту: папула > 5 мм):

- направление на консультацию к врачу-фтизиатру для решения вопроса о проведении Диаскинтеста, туберкулиновых проб с разведением, квантиферонового теста и назначении специфической химиотерапии при наличии показаний.

При выявлении активного туберкулезного процесса:

- метотрексат и ГИБП отменить;
- наблюдение у фтизиатра;
- проведение специфической противотуберкулезной химиотерапии;
- консультация по вопросу коррекции противоревматической терапии в ревматологическом отделении, инициировавшем лечение иммунодепрессантом и/или ГИБП.

В случае туберкулезной инфекции без очага:

- ГИБП отменить;
- лечение метотрексатом в стандартной дозе продолжить;
- наблюдение у фтизиатра;
- проведение специфической противотуберкулезной химиотерапии в течение 3 месяцев;
- решение вопроса о возобновлении терапии ГИБП принимается в специализированном ревматологическом стационаре, инициировавшем терапию, после проведения курса специфической химиотерапии и разрешения фтизиатра.

Ведение пациента, получающего ритуксимаб

Всем пациентам при назначении ритуксимаба:

- ко-тримоксазол + триметоприм *per os* в профилактической дозе 5 мг/кг в сут — постоянно на время лечения, а также в течение 1 года после его отмены. Цель — профилактика пневмоцистной инфекции.

В случае появления катаральных явлений, лихорадки и подкашливания:

- отменить плановое введение ритуксимаба;
- КТ легких для исключения острой интерстициальной пневмонии;
- серологическое исследование крови: определение антител к пневмоцистам, хламидиям, микоплазмам,

вирусу простого герпеса, 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 острой интерстициальной пневмонии по данным КТ (еще до получения результатов лабораторных исследований):

- отменить плановое введение ритуксимаба;
- ко-тримоксазол + триметоприм внутривенно в дозе 15 мг/кг в сут (по триметоприму) в течение 14–21 дня;
- кларитромицин внутривенно в дозе 15 мг/кг в сут в течение 14–21 дня;
- цефтриаксон внутривенно в дозе 20–80 мг/кг в сут в течение 14 дней.

В случае активной герпетической, ЦМВ, Эпштейна–Барр вирусной инфекции:

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

В случае сепсиса:

- отменить плановое введение ритуксимаба;
- антибактериальные препараты широкого спектра действия внутривенно: цефтриаксон в дозе 20–80 мг/кг в сут + амикацин в дозе 15 мг/кг в сут или нетилмицин в дозе 5–7,5 мг/кг в сут. При неэффективности:
- меропенем внутривенно в дозе 10–20 мг/кг в сут;
- цефоперазон+сульбактам внутривенно в дозе 40–80 мг/кг в сут;
- человеческий нормальный внутривенный иммуноглобулин, содержащий IgA, IgM, IgG, внутривенно в дозе 5 мл/кг на курс в течение 3 последовательных дней. Необходимость повторного курса зависит от клинического течения болезни.

В случае инфекции кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки (целлюлит):

- отменить плановое введение ритуксимаба;
- наблюдение хирурга;
- местная терапия;
- антибактериальные препараты широкого спектра действия (амоксциллин, цефалоспорины 3-го или 4-го поколения внутримышечно или внутривенно).

В случае инфекции мочевыводящих путей:

- отменить плановое введение ритуксимаба;
- бактериологическое исследование мочи;
- антибактериальные препараты;
- уросептики.

При острой или обострении хронической инфекции:

- отменить плановое введение ритуксимаба;
- возобновление терапии не ранее чем через 1 неделю после выздоровления.

В случае тотального снижения сывороточного уровня всех иммуноглобулинов:

- отменить плановое введение ритуксимаба;
- человеческий нормальный внутривенный иммуноглобулин, содержащий IgA, IgG, IgM, внутривенно в дозе 2–8 мл/кг на курс с интервалом 1 месяц. Если не достигается достаточный уровень IgG, или происходит быстрое его понижение, дозу можно увеличить до 16 мл/кг или сократить интервал между инфузиями.

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

- отменить плановое введение ритуксимаба;
- введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (филграстим) подкожно в дозе 5–10 мкг/кг на введение в течение 3–5 дней при необходимости дольше, до полной нормализации числа лейкоцитов и нейтрофилов.

В случае фебрильной нейтропении (нейтропения, сопровождаемая лихорадкой):

- отменить плановое введение ритуксимаба;
- введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (филграстим) подкожно в дозе 5–10 мкг/кг на введение в течение 3–5 дней при необходимости дольше, до полной нормализации числа лейкоцитов и нейтрофилов;
- цефтриаксон внутривенно в дозе 20–80 мг/кг в сут до восстановления лейкоцитарной формулы и прекращения лихорадки.

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/или иммунодепрессанты

Осмотр врачом-ревматологом — 1 раз в месяц.

Клинический анализ крови (концентрация гемоглобина, число эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ) — 1 раз в 2 недели.

Клинический анализ мочи — 1 раз в 2 недели.

Контроль биохимических показателей (общий белок, белковые фракции, мочевины, креатинин, билирубин, калий, натрий, ионизированный кальций, АЛТ, АСТ, ГГТ, щелочной фосфатазы) — 1 раз в 2 недели.

Контроль иммунологических показателей (СРБ; по показаниям — IgA, IgM, IgG, АНФ) — 1 раз в 3 месяца.

ЭКГ — 1 раз в 3 месяца.

УЗИ брюшной полости, сердца, почек — 1 раз в 6 месяцев.

Плановая госпитализация в ревматологическое отделение — 2 раза в год для проведения полного обследования и коррекции терапии.

Внеплановая госпитализация — в случае обострения заболевания.

Алгоритм действий при изменении лабораторных показателей

В случае снижения числа лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов ниже нормы:

- иммунодепрессанты отменить на 5–7 дней;
- после контрольного анализа крови через 5–7 дней:
 - при нормализации показателей возобновить прием препарата;
 - при сохраняющихся изменениях — консультация ревматолога, при необходимости госпитализация.

При повышении уровня мочевины, креатинина, АЛТ, АСТ, ГГТ, билирубина выше нормы:

- иммунодепрессанты отменить на 5–7 дней;
- после контрольного анализа крови через 5–7 дней:
 - при нормализации показателей возобновить прием препарата;
 - при сохраняющихся изменениях — консультация ревматолога, при необходимости госпитализация.

Ведение пациента, получающего ритуксимаб

Осмотр врачом-ревматологом — 1 раз в 2 недели.

Клинический анализ крови — 1 раз в 2 недели (концентрация гемоглобина, число эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ).

Клинический анализ мочи — 1 раз в 2 недели.

Контроль биохимических показателей (общий белок, белковые фракции, мочевины, креатинин, билирубин, калий, натрий, ионизированный кальций, АЛТ, АСТ, ГГТ, щелочная фосфатаза) — 1 раз в 2 недели;

Контроль иммунологических показателей (IgA, IgM, IgG, СРБ, РФ, АНФ) — 1 раз в 3 месяца.

ЭКГ — 1 раз в 3 месяца.

УЗИ брюшной полости, сердца, почек — 1 раз в 6 месяцев.

Плановая госпитализация в ревматологическое отделение — 2 раза в год для проведения полного обследования и коррекции терапии.

Внеплановая госпитализация — в случае обострения болезни.

Алгоритм действий при изменении лабораторных показателей, появлении симптомов респираторной инфекции, лихорадки

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

- пропустить плановый прием иммунодепрессантов;
- консультация в специализированном ревматологическом отделении, инициировавшем терапию ритуксимабом;
- введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (филграстим) подкожно в дозе 5–10 мкг/кг на введение в течение 3–5 дней при необходимости дольше, до полной нормализации числа лейкоцитов и нейтрофилов.

В случае фебрильной нейтропении (нейтропения, сопровождаемая лихорадкой):

- пропустить плановый прием иммунодепрессантов;
- введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (филграстим) подкожно в дозе 5–10 мкг/кг на введение 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 в дозе 50–100 мг/кг в сут внутримышечно или внутривенно);
- срочная госпитализация в детское ревматологическое отделение федерального центра, инициировавшего терапию ритуксимабом.

При повышении уровня мочевины, креатинина, АЛТ, АСТ, ГГТ, билирубина выше нормы:

- пропустить плановый прием иммунодепрессантов;
- консультация в специализированном ревматологическом отделении, инициировавшем терапию ритуксимабом;
- возобновление приема иммунодепрессантов после нормализации показателей.

В случае катаральных явлений, лихорадки:

- пропустить плановый прием иммунодепрессантов;
- консультация в специализированном ревматологическом отделении, инициировавшем терапию ритуксимабом;
- КТ легких для исключения интерстициальной (атипичной) пневмонии (на раннем этапе протекает, как правило, бессимптомно, с последующим развитием дыхательной недостаточности);
- назначение ко-тримоксазола + триметоприм в дозе 15 мг/кг в сут, кларитромицина в дозе 15 мг/кг в сут, цефтриаксона в дозе 50–100 мг/кг в сут внутримышечно или внутривенно;
- срочная госпитализация в детское ревматологическое отделение федерального центра, инициировавшего терапию ритуксимабом.

ПОКАЗАНИЯ К ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИМ КОНСУЛЬТАЦИЯМ

1. Оценка показаний для госпитализации пациента в ревматологическое отделение федерального центра.

2. Консультация тяжелых пациентов для решения вопроса о необходимости и безопасности транспортировки больного в федеральный центр.
3. Консультация пациентов без установленного диагноза с подозрением на СКВ.
4. Консультация нетранспортабельных больных для решения вопроса о диагностике и лечении.
5. Консультация для решения вопроса об инициации терапии ГИБП при неэффективности терапии иммунодепрессантами в течение 3 месяцев.
6. Консультация для решения вопроса о переключении на другой ГИБП при неэффективности терапии ГИБП в течение 3 месяцев.
7. Коррекция терапии при непереносимости противоревматических препаратов.
8. Консультация больных, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи.

ПРОФИЛАКТИКА

Первичная профилактика не разработана, поскольку этиология 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 психоэмоциональных и физических нагрузок, при необходимости обучение детей на дому, посещение школы лишь при получении стойкой клини-

ко-лабораторной ремиссии, ограничение контактов для уменьшения риска развития инфекционных заболеваний);

- предохранение от инсоляции (использование солнцезащитных кремов, ношение одежды, максимально закрывающей кожу, головных уборов с полями, отказ от поездок в регионы с высоким уровнем инсоляции);
- исключение применения УФО;
- введение гамма-глобулина осуществляется только при абсолютных показаниях.

ИСХОДЫ И ПРОГНОЗ

При раннем установлении диагноза и длительном лечении 5-летняя выживаемость больных СКВ составляет 95–100%, 10-летняя — более 80%.

Факторы неблагоприятного прогноза:

- мужской пол;
- начало заболевания в возрасте до 20 лет;
- нефрит в дебюте заболевания;
- диффузный пролиферативный нефрит (IV класс);
- атрофия канальцев в биоптатах;
- снижение клиренса креатинина;
- выявление фибриноидного некроза;
- интерстициальный фиброз;
- артериальная гипертензия;
- высокие титры АТ к ДНК и низкая концентрация C_3 ;
- наличие волчаночного антикоагулянта, криоглобулинемии;
- присоединение инфекции;
- поражение ЦНС;
- значительное повышение индекса SLICC/ACR Damage Index с 1-го по 3-й годы болезни;
- тромбоз.

СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Детская ревматология. Атлас. 2-е издание. Под ред. АА Баранова, ЕИ Алексеевой. Москва: ПедиатрЪ. 2015. С. 66–69.
2. Bartels CM. Systemic Lupus Erythematosus (SLE). URL: <http://www.medscape.com>. 2013. <http://emedicine.medscape.com/article/332244-overview>.
3. Bertsias G, Ioannidis JPA, Boletis J. et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:195–205.
4. Gokce M, Bilginer Y, Besbas N. et al. Hematological features of pediatric systemic lupus erythematosus: suggesting management strategies in children. *Lupus*. 2012;21:878–84.
5. Gurevitz SL, Snyder JA, Wessel EK. et al. Systemic lupus erythematosus: a review of the disease and treatment options. *Consult Pharm*. 2013;28:110–21.
6. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A. et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:797–808.
7. Klein-Gitelman MS. Pediatric Systemic Lupus Erythematosus. URL: <http://www.medscape.com>. 2013. <http://emedicine.medscape.com/article/1008066-overview>.
8. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ. et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum*. 2010;62:222–33.
9. Murdaca G, Orsi A, Spanò F. et al. Influenza and pneumococcal vaccinations of patients with systemic lupus erythematosus: current views upon safety and immunogenicity. *Autoimmun Rev*. 2014;13:75.

10. Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB. et al. Textbook of pediatric rheumatology. 5th edn. Elsevier Saunders, Philadelphia. 2016.
11. Rovin BH, Furie R, Latinis K. et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum.* 2012;64:1215–26.
12. Trachana M, Koutsonikoli A, Farmaki E. et al. Safety and efficacy of rituximab in refractory pediatric systemic lupus erythematosus nephritis: a single-center experience of Northern Greece. *Rheumatol Int.* 2013;33:809–13.
13. Wallace DJ. Quality guidelines for systemic lupus erythematosus: slow but steady progress. *J Rheumatol.* 2013;40:542–3.
14. Wallace DJ, Hahn BH, Elsevier. Dubois' lupus erythematosus and related syndromes. 8th ed. Philadelphia, Elsevier. Saunders. 2013.
15. van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G. et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:958.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Индексы активности СКВ

SLEDAI

Индекс Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Score (SLEDAI) разработан Bombardier и соавт. в 1992 г. Он включает 24 параметра: 16 клинических и 8 лабораторных. Каждому показателю присвоены баллы от 1 до 8 каждому из признаков СКВ, вошедшему в индекс.

Серьезные проявления СКВ — поражение нервной системы, поражение почек, васкулит — имеют более высокую балльную оценку, чем другие признаки.

При проведении оценки активности СКВ необходимо отмечать признаки заболевания, которые при-

существовали у пациента в течение 10 предшествующих осмотру дней, независимо от их степени тяжести или улучшения/ухудшения состояния.

Максимальное значение индекса — 105 баллов.

Общий балл > 20 встречается достаточно редко.

Общий балл > 8 означает наличие активного заболевания.

Повышение общего балла между двумя визитами > 3 баллов интерпретируется как умеренное обострение СКВ, > 12 баллов — как тяжелое.

Балл	Проявление	Определение
8	Эпилептический приступ	Недавно возникший (последние 10 дней). Исключить метаболические, инфекционные и лекарственные причины
8	Психоз	Нарушение способности выполнять нормальные действия в нормальном режиме вследствие выраженного изменения восприятия действительности, включая галлюцинации, бессвязность речи, значительное снижение ассоциативных способностей, истощение мыслительной деятельности, выраженное алогичное мышление; странное, дезорганизованное или кататоническое поведение. Исключить подобные состояния, вызванные уреимией или лекарственными препаратами
8	Органические мозговые синдромы	Нарушение умственной деятельности с нарушением ориентации, памяти или других интеллектуальных способностей с острым началом и нестойкими клиническими проявлениями, включая затуманенность сознания со сниженной способностью к концентрации и неспособностью сохранять внимание к окружающему, плюс минимум 2 из следующих признаков: нарушение восприятия, бессвязная речь, бессонница или сонливость в дневное время, снижение или повышение психомоторной активности. Исключить метаболические, инфекционные и лекарственные воздействия
8	Зрительные нарушения	Изменения в глазу или на сетчатке, включая клеточные тельца, кровоизлияния, серозный экссудат, или геморрагии в сосудистой оболочке, или неврит зрительного нерва, склерит, эписклерит. Исключить случаи подобных изменений при гипертензии, инфекции и лекарственных воздействиях

Балл	Проявление	Определение
8	Расстройства со стороны черепно-мозговых нервов	Впервые возникшая чувствительная или двигательная невропатия черепно-мозговых нервов, включая головокружение, развившееся вследствие СКВ
8	Головная боль	Выраженная персистирующая головная боль (может быть мигренозной), не отвечающая на наркотические анальгетики
8	Нарушение мозгового кровообращения	Впервые возникшее. Исключить таковое вследствие атеросклероза или гипертензии
8	Васкулит	Язвы, гангрена, болезненные узелки на пальцах, околоногтевые инфаркты и геморагии или данные биопсии или ангиограммы, подтверждающие васкулит
4	Артрит	Более 2 пораженных суставов с признаками воспаления (болезненность, отек или выпот)
4	Миозит	Проксимальная мышечная боль/слабость, ассоциированная с повышенным уровнем креатинфосфокиназы/альдолазы, или данные электромиографии или биопсии, подтверждающие миозит
4	Цилиндрурия	Зернистые или эритроцитарные цилиндры
4	Гематурия	> 5 эритроцитов в поле зрения. Исключить мочекаменную болезнь, инфекционные и другие причины
4	Протеинурия	Острое начало или недавнее появление белка в моче в количестве > 0,5 г в сут
4	Лейкоцитурия	> 5 лейкоцитов в поле зрения. Исключить инфекционные причины
2	Высыпания	Новые или продолжающиеся высыпания на коже воспалительного характера
2	Алопеция	Впервые возникшее или продолжающееся повышенное очаговое или диффузное выпадение волос вследствие активности СКВ
2	Язвы слизистых оболочек	Впервые возникшее или продолжающееся изъязвление слизистых оболочек рта и носа вследствие активности СКВ
2	Плеврит	Боль в грудной клетки с шумом трения плевры, или выпотом, или утолщение плевры вследствие СКВ
2	Перикардит	Перикардальная боль с одним из следующих признаков: шум трения перикарда, электрокардиографическое подтверждение перикардита
2	Низкий уровень комплемента	Снижение СН50, С3 или С4 ниже границы нормы тестирующей лаборатории
2	Повышение уровня антител к ДНК	> 25% связывания по методу Farr или превышение нормальных значений тестирующей лаборатории
1	Лихорадка	> 38 °С. Исключить инфекционные причины
1	Тромбоцитопения	< 100 × 10 ⁹ /л. Исключить лекарственные причины
1	Лейкопения	< 3 × 10 ⁹ /л. Исключить лекарственные причины
Общий балл _____		

SFI

Индекс обострения СКВ SELENA Flare Index (SFI) позволяет дифференцировать степени обострения СКВ на умеренную и тяжелую. SFI учитывает динамику активности заболевания по индексу SELENA-SLEDAI, изменение общей оценки состояния пациента врачом по ВАШ, модификацию схем терапии и ряд клинических параметров.

Общая оценка состояния пациента оценивается врачом по 100 мм ВАШ, на которой обозначены гра-

дации от 0 до 3 (где 0 означает неактивное заболевание, 1 — легкую степень активности, 2 — среднюю степень активности, а 3 — заболевание с высокой активностью). В последнее время термин «определение активности по шкале SELENA-SLEDAI включает в себя оценку активности SELENA-SLEDAI, общую оценку состояния пациента врачом по ВАШ и индекс обострения SFI.

Умеренное обострение	Тяжелое обострение
Повышение счета по шкале SELENA-SLEDAI на 3 балла и более	Повышение счета по шкале SELENA-SLEDAI на 12 баллов и более
Новое появление или отрицательная динамика со стороны кожи: дискоидные поражения, фотосенсибилизация, глубокая кожная волчанка, буллезная эритема, язвенное поражение слизистой оболочки полости рта и носа, плеврит, перикардит, артрит, лихорадка	Новое появление /отрицательная динамика со стороны ЦНС, васкулит, нефрит, миозит, тромбоцитопения $60 \times 10^9/\text{л}$, гемолитическая анемия ($\text{Hb } 70 \text{ г/л}$), требующее удвоения дозы преднизолона
или	или
Увеличение дозы преднизолона, но менее чем на 30 мг/сут	Преднизолон по 0,5 мг/кг в день Госпитализация
или	или
Добавление НПВП или гидроксихлорохина из-за активности СКВ	Увеличение дозы преднизолона на 30 мг/сут и более
или	или
Ухудшение состояния на 1 балл по общей оценке состояния пациента врачом	Назначение циклофосфамида, азатиоприна, метотрексата или микофенолата из-за активности СКВ Назначение биологических препаратов из-за активности СКВ Госпитализация в связи с обострением
	или
	Ухудшение состояния на 2,5 балла по общей оценке состояния пациента врачом

ECLAM

1. Общие проявления (любые из перечисленных ниже — × 0,5 балла)	
Лихорадка	Утренняя температура выше $37,5^\circ\text{C}$, не связанная с инфекцией
Усталость	Субъективное ощущение повышенной утомляемости
2. Суставные проявления (любые из перечисленных ниже — × 0,5 балла)	
Артрит	Неэрозивный артрит с поражением двух и более периферических суставов (запястья, дистальных или проксимальных межфаланговых суставов, пястно-фаланговых суставов)
Артралгии	Локализованная боль без объективных симптомов воспаления двух и более периферических суставов)
3а. Активные кожно-слизистые проявления	
Эритематозная сыпь в скуловой области	Фиксированная эритема — плоская или возвышающаяся в скуловой области с тенденцией к распространению на носогубную область
Генерализованная сыпь	Пятнисто-папулезная сыпь, не связанная с приемом лекарств. Может возникнуть на любом участке тела вне зависимости от пребывания на солнце

Дискоидная сыпь	Эритематозная или депигментированная возвышающаяся бляшка с приросшей кератической чешуйкой или фолликулярной пробкой
Кожный васкулит	Включая дигитальные язвы, пурпуру, крапивницу, буллезные высыпания
Язвы ротовой полости	Язвы во рту или носоглотке, обычно безболезненные, обнаруживаемые врачом
3б. Развитие кожно-слизистых проявлений (× 1 балл, если вышеназванные признаки появляются вновь; если отмечается нарастание выраженности признаков после последнего наблюдения — +1 балл)	
4. Миозит (× 2 балла, если подтвержден повышенными уровнями КФК и/или электромиограммой, или гистологическим исследованием)	
5. Перикардит (× 1 балл, если подтвержден с помощью ЭКГ или ЭхоКГ, или выслушивается шум трения перикарда при аускультации)	
6. Кишечные проявления (любые из перечисленных ниже — × 2 балла)	
Васкулит кишечника	Очевидные признаки острого васкулита кишечника
Асептический перитонит	Выпот в брюшной полости при отсутствии инфекции
7. Легочные проявления (любые из перечисленных ниже — × 1 балл)	
Плеврит	Адгезивный или экссудативный, подтвержденный аускультативно или рентгенологически
Пневмонит	Единичные или множественные затемнения на рентгенограмме, отражающие активность заболевания и не связанные с инфекцией
Прогрессирующая одышка	-
8. Психоневрологические проявления (любые из перечисленных ниже — × 2 балла)	
Головная боль/мигрень	Недавно развившаяся, стойкая или персистирующая, малочувствительная к анальгетикам, но чувствительная к кортикостероидам
Эпиприступы	Малые или большие припадки и хореокинетический синдром, не являющиеся следствием побочного действия лекарств и метаболических нарушений
Инсульт	-
Энцефалопатия	Снижение памяти, ориентации, восприятия, способности к счету
Психозы	При отсутствии действия лекарств
9а. Почечные проявления (любые из перечисленных ниже — × 0,5 балла)	
Протеинурия	Суточная протеинурия > 0,5 г/сут
Мочевой осадок	Эритроцитурия, цилиндрuria
Гематурия	Макроскопическая или микроскопическая
Повышение уровня креатинина или снижение клиренса креатинина	-
9б. Развитие почечных проявлений (× 2 балла, если любой из вышеперечисленных признаков поражения почек выявляют вновь или наблюдают ухудшение по сравнению с последним наблюдением)	
10. Гематологические признаки (любые из перечисленных ниже — × 1 балл)	
Негемолитическая анемия	Кумбс-негативная гипохромная или нормохромная анемия без ретикулоцитоза)
Гемолитическая анемия	Кумбс-позитивная гемолитическая анемия с ретикулоцитозом
Лейкопения	< 3500, или лимфопения < 1500/мкл
Тромбоцитопения	< 100 000/мкл
11. СОЭ	
> 25 мм/ч при отсутствии других причин	
12а. Гипокомплементемия (любые из перечисленных ниже — × 1 балл)	
С3	Радиальная диффузия или нефелометрия

CH50	Стандартный гемолитический метод
126. Развивающаяся гипокомplementемия (× 1 балл при значительном снижении уровня комплемента (C4) по сравнению с последним наблюдением)	
Если миозит, психоневрологические и почечные симптомы — единственные проявления среди пунктов 1–10, следует добавить 2 балла	
Общий балл _____ Если общий балл — не целое число, округлить до меньшего числа при значении < 6 и до большего числа при значении > 6. Если суммарный балл > 10, округлить до 10	

ЮВЕНИЛЬНАЯ СКЛЕРОДЕРМИЯ

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 метаанализов.
- 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 просили 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 просили 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

Уровни доказательности используемых медицинских технологий по определению Центра доказательной медицины Оксфордского университета:

Класс (уровень) I (A) — большие двойные слепые плацебоконтролируемые исследования, а также данные, полученные при метаанализе нескольких рандомизированных контролируемых исследований.

Класс (уровень) II (B) — небольшие рандомизированные и контролируемые исследования, при которых статистические данные построены на небольшом числе больных.

Класс (уровень) III (C) — нерандомизированные клинические исследования на ограниченном количестве пациентов.

Класс (уровень) IV (D) — выработка группой экспертов консенсуса по определенной проблеме.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Ювенильная склеродермия — редкое хроническое заболевание соединительной ткани неясной этиологии, которое развивается в возрасте до 16 лет и характеризуется воспалением и склерозом кожи. Различают две основные клинические формы ювенильной склеродермии — ювенильную ограниченную (*morphea*; ЮОСД) и ювенильную системную (ЮССД). При ЮОСД патологический процесс затрагивает ограниченные участки кожи, при ЮССД — кожу и внутренние органы. Традиционно ЮОСД относят к кожным болезням, и ведение пациентов с этим заболеванием в большей мере находится в компетенции дерматологов. Поэтому настоящая глава посвящена системной форме заболевания.

Ювенильная системная склеродермия — хроническое системное заболевание соединительной ткани, характеризующееся симметричным уплотнением кожи и подкожной клетчатки и сопровождаемое фиброзными изменениями внутренних органов. Это одно из самых тяжелых ревматических заболеваний у детей. Системная склеродермия, начавшаяся в возрасте до 16 лет, является клинической формой системной склеродермии (ССД) взрослых, но имеет ряд отличий.

Код по МКБ-10

M34.9 Системный склероз неуточненный.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Заболевание встречается редко. Первичная заболеваемость ЮССД достигает 0,27 на 1 млн детского населения в год. Среди больных ССД доля детей в возрасте до 16 лет составляет < 5%, а среди всех заболевших в возрасте до 20 лет — < 10%. Средний возраст начала заболевания — 8,1 года, пик заболеваемости приходится на период от 10 до 16 лет. Среди заболевших преобладают девочки (4:1); расовых различий не установлено. В России диффузная кожная форма ЮССД встречается в 10–12% случаев, лимитированная — в 30–33%.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Этиология заболевания неизвестна. Уже на ранних этапах болезни наблюдается генерализованная васкулопатия, прогрессирование которой приводит к фиброзной гиперплазии интимы, фиброзу адвентиции, резкому сужению и/или облитерации сосудов и последующей ишемии. Повреждение эндотелия микрососудов ассоциируется с аутоиммунными и воспалительными реакциями. Прямое и косвенное следствие этих процессов — активация фибробластов — ключевое событие в развитии фиброза. Активированные фибробласты в поврежденных тканях трансформируются в

миофибробласты, которые начинают синтезировать белки экстрацеллюлярного матрикса в избыточном количестве, что завершается фиброзом тканей и органов. Таким образом, стадийное течение патологического процесса закономерно приводит к развитию необратимых распространенных склеротических изменений, определяющих высокую инвалидизацию больных и неблагоприятный прогноз болезни.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Общепринятой классификации заболевания не существует. В настоящее время выделяют следующие клинические формы ЮССД.

Диффузная кожная склеродермия характеризуется обширным и быстропрогрессирующим уплотнением кожи, сопровождающимся поражением внутренних органов — легких, сердца и почек.

Лимитированная кожная склеродермия (один из вариантов — CREST-синдром) характеризуется ограниченным и прогрессирующим уплотнением кожи дистальных отделов конечностей, которое может сопровождаться поражением легких, легочной артериальной гипертензией или мальабсорбцией.

У взрослых пациентов с ССД выделяют также **склеродермию без склеродермы**. В настоящее время ее рассматривают как вариант лимитированной кожной склеродермии, а не как самостоятельную форму заболевания. Это крайне редкая патология (около 2% случаев), при которой в патологический процесс вовлечены только внутренние органы.

Для **перекрестных форм (Overlap Syndromes)** — сочетание у больного двух нозологически самостоятельных заболеваний, удовлетворяющих существующим критериям их диагноза) типично сочетание ЮССД с такими системными заболеваниями соединительной ткани, как СКВ, дерматомиозит и др.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

По клиническим проявлениям ЮССД отличается от взрослых форм заболевания. Суставной синдром отмечается чаще, более выражен и сопровождается развитием стойких контрактур; поражение кожи встречается несколько реже, чем у взрослых, иногда протекает нетипично; поражение внутренних органов и синдром Рейно наблюдаются реже, чем у взрослых, и клинически менее выражены; редко развиваются лихорадка, похудение, миозит и остеопороз.

Поражение кожи

У детей кожный синдром, наряду с классическими, может быть представлен атипичными для ССД вариантами — очаговым или линейным поражением, гемиформами. Типична стадийность поражения — отек, ин-

дурация, атрофия. У одного больного можно увидеть разные стадии кожного синдрома.

На *стадии отека* появляется плотный отек кожи и подлежащих тканей. Кожа может приобретать лилово-розовую окраску; собирается в утолщенную по сравнению с нормой складку; возможно развитие диффузной гиперпигментации кожи без ее уплотнения.

На *стадии индурации* (склероза) плотность кожи увеличивается, а эластичность уменьшается; кожа приобретает цианотично-бурый цвет за счет гипер- и диспигментации и утолщается настолько, что ее невозможно собрать в складку. Формируются сгибательные контрактуры.

На *стадии атрофии* кожа истончается, появляется характерный блеск, развивается диспигментация (элементы как гипер-, так и депигментации). Вследствие атрофии волосных фолликулов, потовых и сальных желез кожа становится шершавой, сухой, исчезает волосная покров. Уменьшается ротовая апертура, формируются радиальные складки вокруг рта, истончается красная кайма губ — формируется симптом «кисета». На лице, руках, в зоне декольте и других участках появляются телеангиэктазии — сгруппированные в пучок расширенные капилляры и венулы (неполноценный компенсаторный ангиогенез на фоне ишемии), число которых со временем увеличивается. Развивается атрофия подкожной жировой клетчатки, мышц. У 19% больных ЮССД в мягких тканях могут появляться кальцинаты — небольших размеров подкожные и внутрикожные отложения солей кальция; обычно располагаются на пальцах, в местах механического воздействия. Кальцинаты могут вскрываться с выделением творожистой массы и образованием длительно незаживающих язв.

Синдром Рейно

Развивается у 75–78% больных ЮССД (у взрослых — обязательный признак болезни). Часто бывает первым проявлением заболевания, предшествует поражению органов, развиваясь за многие месяцы и даже годы до них. Вызывается и усиливается холодом, эмоциональным стрессом. В основе синдрома лежит симметричный пароксизмальный спазм артерий и артериол пальцев конечностей. Клинически это проявляется последовательным изменением окраски кожи (побеление — цианоз — покраснение), онемением и болью. У детей процесс может протекать стерто. Синдром Рейно ассоциирован с ишемическими повреждениями кожи: дигитальными рубчиками и язвочками, сухим некрозом, гангреной, язвенным поражением кожи на участках, подвергающихся механическому воздействию (над коленными и локтевыми суставами, в области лодыжек, пяток).

Поражение опорно-двигательного аппарата

Поражение суставов протекает в виде полиартрита с выраженным синовитом (в дебюте нередко по типу ЮИА), теносиновитов. С течением болезни экссу-

днативный компонент воспаления уменьшается; упорный синовит встречается редко. При хроническом течении преобладают склерозирующие теносиновиты и поражение других периартикулярных тканей: развивается атрофия мышц, формируются склеродактилия, сгибательные контрактуры как мелких, так и крупных суставов. Развивается акроостеолит — резорбция концевых отделов дистальных фаланг кистей вследствие длительной ишемии, проявляющаяся уменьшением объема мягких тканей концов пальцев, укорочением и деформацией последних.

Миопатический синдром представлен невоспалительной фиброзной и воспалительной миопатией. Для фиброзной миопатии характерны незначительная слабость проксимальных групп мышц, умеренное повышение уровня КФК; для воспалительной — миалгии, проксимальная мышечная слабость, значительное повышение уровня КФК, воспалительные изменения при электромиографии (ЭМГ) и в биоптатах.

Поражение желудочно-кишечного тракта

Гипотония пищевода наблюдается у 75–90% больных. Клинически проявляется изжогой, дисфагией. У 30% больных ЮССД диагностируется гастроэзофагеальный рефлюкс, при котором нередко выявляются эрозии и язвы пищевода. У отдельных больных развивается дилатация пищевода.

Гипотония желудка характеризуется чувством быстрого насыщения, отрыжкой, рвотой.

Поражение кишечника проявляется поносом и/или запором, синдромом мальабсорбции. Проявления мальабсорбции усиливаются при избыточном росте патогенной флоры кишечника вследствие замедления пассажа пищевых масс. Наблюдается недержание кала вследствие несостоятельности сфинктеров прямой кишки.

Поражение легких

Легочная артериальная гипертензия развивается у 5–10% больных, преимущественно с лимитированной кожной формой на поздних стадиях. Клинически проявляется одышкой, при аускультации выслушивается акцент II тона на легочной артерии. Ранним признаком может быть изолированное (без снижения легочных объемов) снижение диффузионной способности легких (< 60% от должной величины). Достоверный диагноз устанавливают только с помощью катетеризации правых отделов сердца (повышение давления в легочной артерии > 25 мм рт.ст. в покое). Легочная (неартериальная) гипертензия может развиваться вследствие поражения паренхимы легких и/или левых отделов сердца.

Интерстициальное поражение легких. Клинические симптомы выражены слабо и неспецифичны. У большинства больных они становятся очевидными только при массивном поражении или на поздней стадии болезни: одышка, непродуктивный кашель, крепитация. Конечной стадией является фиброз легочной ткани. Наряду с прогрессирующей артери-

альной легочной гипертензией интерстициальное поражение легких определяет основные причины смерти при ССД.

Поражение плевры. Развивается фиброз (экссудативное воспаление нехарактерно). При выраженных обострениях иногда может выявляться небольшое количество экссудата в плевральных полостях.

Поражение почек

Возникает у 30% больных ЮССД.

Хроническая нефропатия развивается у 50% больных ССД. Она характеризуется относительно доброкачественным поражением сосудов, медленным (в течение многих лет) бессимптомным снижением клубочковой фильтрации и минимальными изменениями мочевого осадка.

Склеродермический почечный криз развивается у 2–5% больных ССД, рассматривается как признак васкулопатии. Проявляется внезапным и стремительным развитием острой почечной недостаточности, артериальной гипертензией, быстро принимающей злокачественный характер. Летальность составляет 40–50%.

Ишемическая нефропатия развивается на фоне стеноза почечных артерий.

Поражение сердца

Во многих случаях протекает бессимптомно и выявляется инструментально. Проявления на ЭКГ могут варьировать от признаков ишемии до очагово-рубцовых изменений миокарда. При ЭхоКГ могут выявляться снижение сократительной способности миокарда, зоны гипо- и акинезии, расширение полостей сердца.

Для поражения миокарда характерно «пятнистое» (некоронарогенное) распределение очагов фиброза. Поражение эндокарда нехарактерно. Перикардит протекает стерто, выражен слабо (незначительная сепарация листков перикарда при ЭхоКГ).

Поражение нервной системы

Представлено полиневритическим синдромом, синдромом запястного канала и другими туннельными синдромами. Также развивается тригеминальная сенсорная нейропатия — одно- или двустороннее онемение лица, сочетающееся с болью и парестезиями; встречается редко, иногда до развития основных клинических проявлений болезни.

ТЕЧЕНИЕ

Заболевание развивается постепенно. Средняя продолжительность периода от появления первых признаков заболевания до установления диагноза, по данным разных исследователей, может составлять от 7 месяцев (диапазон 2–50 месяцев) до 1,9–2,8 года (диапазон 0–12,2 года), что значительно затрудняет диагностику.

ОСЛОЖНЕНИЯ

- Желудочно-кишечный тракт: возможно развитие стриктуры нижней трети пищевода вследствие рубцовых изменений при рецидивирующем язвенном поражении, а также желудочного кровотечения при множественных телеангиэктазиях слизистой оболочки желудка.
- Сердечно-сосудистая система: артимии, кардиомиопатия.
- Легочный фиброз.
- Почечная недостаточность.
- Острая гипертензивная энцефалопатия.

ДИАГНОСТИКА

Лабораторные исследования

Клинический анализ крови: возможно ускорение СОЭ.

Биохимические и иммунологические исследования крови: гипергаммаглобулинемия, РФ определяется у 17%, АНФ — у 81–97%, анти-ScI-70 — у 28–34%, антицентромерные антитела — у 7–8% больных ЮССД. Также могут обнаруживаться антитела к РНК-полимеразе III. В отличие от ССД появление анти-ScI70 и антител к РНК-полимеразе III у больных ЮССД не говорит о плохом прогнозе заболевания.

Клинический анализ мочи: протеинурия, свидетельствующая о поражении почек.

Инструментальные исследования

Ценным методом диагностики ЮССД является видеокапилляроскопия ногтевого ложа. На ранней стадии выявляются единичные геморрагии, небольшое число расширенных (гигантских) капилляров, относительно хорошо сохраненное распределение капилляров и отсутствие явного уменьшения их плотности. Для поздней стадии характерны отсутствие гигантских капилляров и геморрагий или незначительное их число, дезорганизация капиллярной сети, неравномерное расширение капилляров и выраженное снижение их плотности; обнаруживаются обширные аваскулярные поля, кустовидные капилляры.

Показано проведение функциональных легочных тестов для характеристики вентиляционной функции и диффузионной способности легких (спирометрия, определение диффузионной способности легких методом одиночного вдоха или бодиплетизмография).

Для уточнения выраженности органной патологии проводятся инструментальные исследования (табл. 1).

КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ

Критерии диагноза ЮССД более «жесткие» (табл. 2), чем диагностические критерии у взрослых (табл. 3). Это связано с необходимостью исключения состояний,

при которых может встречаться диффузное уплотнение кожи — эозинофильный фасциит, прогерия, фенилкетонурия или пансклеротическая морфеа. Специфичность критериев диагностики ЮССД достигает 96%, чувствительность — 90%. Специфичность критериев диагностики ССД — 92%, чувствительность — 91%.

Дифференциальный диагноз проводят со следующими заболеваниями:

- ЮОСД (наиболее часто);
- диффузный эозинофильный фасциит;
- склередема Бушке;
- мультифокальный фиброз;

Таблица 1. Инструментальные исследования, используемые для диагностики склеродермии

Предполагаемая патология	Вид исследования
Гипотония пищевода, рефлюкс-эзофагит, стриктура пищевода	Манометрия Эзофагогастродуоденоскопия Рентгенография с контрастом
Интерстициальный фиброз Легочная гипертензия	Рентгенография, компьютерная томография, функция внешнего дыхания, скинтиграфия Эхокардиография, ЭКГ, рентгенография
Аритмии Очаговый фиброз миокарда Перикардит	Мониторирование ЭКГ ЭКГ, эхокардиография, скинтиграфия Эхокардиография, компьютерная томография
Острая склеродермическая нефропатия	Мониторинг АД, уровень креатинина и ренина в крови, офтальмоскопия, биопсия почки

Таблица 2. Предварительные критерии диагноза ювенильной системной склеродермии (F. Zulian и соавт., 2007)

Большой критерий	
Проксимальная склеродерма/индурация кожи	
Малые критерии	
Кожные проявления	1. Склеродактилия
Периферические сосуды	2. Синдром Рейно 3. Типичные изменения при капилляроскопии 4. Дигитальные язвы
Поражение ЖКТ	5. Дисфагия 6. Гастроэзофагеальный рефлюкс
Поражение сердца	7. Аритмия 8. Сердечная недостаточность
Поражение почек	9. Острый склеродермический криз 10. Впервые развившаяся АГ
Поражение легких	11. Легочный фиброз (КТ высокого разрешения/ рентгенография) 12. Снижение диффузионной способности легких < 80% 13. Легочная гипертензия
Неврологические проявления	14. Нейропатия 15. Синдром запястного канала
Костно-мышечная система	16. Крепитация сухожилий 17. Артрит 18. Миозит
Лабораторные маркеры	19. Антиядерные антитела 20. Специфичные для ССД аутоантитела (антицентромерные, анти-Scl-70, антифибриллярные, анти-PM-Scl; антифибриллиновые или антитела к РНК-полимеразе I и III)
Для установления диагноза ЮССД у пациентов в возрасте младше 16 лет необходимо сочетание большого критерия (проксимальной склеродермы) и как минимум 2 из 20 малых критериев	

Таблица 3. Классификационные критерии для диагностики системной склеродермии (F. Van den Hoogen и соавт., 2013)

Параметры	Варианты признаков	Баллы
1. Уплотнение и утолщение кожи обеих рук выше пястно-фаланговых суставов	-	9
2. Уплотнение и утолщение кожи пальцев	Отек пальцев Все пальцы, дистальнее пястно-фаланговых суставов	2 4
3. Дигитальная ишемия	Язвочки Рубчики	2 3
4. Телеангиэктазии	-	2
5. Капилляроскопические изменения	-	2
6. Легочная артериальная гипертензия и/или интерстициальное поражение легких	-	2
7. Феномен Рейно	-	3
8. Специфические аутоантитела (анти-Scl-70, антицентромерные, к RNA-полимеразе III)	-	3
Параметры 2 и 3 включают по два варианта признаков. В общую сумму баллов добавляется только одно — максимальное значение параметра. Диагноз ССД можно установить, если сумма баллов ≥ 9		

- паранеопластическая склеродермия;
- псевдосклеродермия.

При большинстве нозологий, сопровождающихся склероподобным поражением кожи, отсутствуют феномен Рейно и поражение внутренних органов.

ПРИМЕРЫ ДИАГНОЗОВ

- **Пример № 1.** Системный склероз, с поражением кожи, сосудов (синдром Рейно), желудочно-кишечного тракта. Осложнение: стриктуры нижней трети пищевода.
- **Пример № 2.** Ювенильная склеродермия, с поражением кожи (гемиформа), сосудов (телеангиэктазии), суставов (полиартрит).

ЛЕЧЕНИЕ

Немедикаментозное лечение

Режим. В периоды обострения заболевания следует ограничивать двигательный режим ребенка. Полная иммобилизация способствует развитию контрактур, атрофии мышечной ткани, усугублению остеопороза. Физические упражнения способствуют сохранению функциональной активности суставов. 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 продуктов с повышенным содержанием кальция и витаминов D для профилактики остеопороза.

Лечебная физкультура. Лечебную физкультуру проводят в соответствии с индивидуальными возможностями больного.

Физиотерапия. Важнейший компонент лечения системной склеродермии — местная терапия. На наиболее пораженные области (кисти, стопы и др.) показано применять 50–70% раствор диметилсульфоксида в виде аппликаций; возможно его сочетание с противовоспалительными и сосудистыми препаратами. В случае отсутствия или небольшой активности процесса применяют тепловые (парафин) и электропроцедуры (электрофорез, ионофорез с лидазой на кисти и стопы), также возможно применение ультразвука, лазерной терапии, акупунктуры.

Медикаментозное лечение

Глюкокортикостероиды (С). Применяются при прогрессирующем диффузном поражении кожи, явных клинических признаках воспалительной активности (серозит, миозит, интерстициальное поражение легких, рефрактерный синовит и/или теносиновит).

Преднизолон или **метилпреднизолон** назначается *per os* в дозе 0,3–0,5 мг/кг в сут до достижения явного клинического эффекта (1–3 мес и более). Далее дозу преднизолона медленно снижают до поддерживающей — 0,1–0,2 мг/кг в сут. Полная отмена ГК возможна при стойкой стабилизации состояния, особенно при совместном применении с иммунодепрессантами.

Необходимо учитывать, что большие дозы ГК ($> 0,3$ мг/кг) могут провоцировать развитие острой склеродермической почки, особенно при диффузной форме.

Глюкокортикостероиды для перорального приема сочетают с иммунодепрессантами.

Иммунодепрессанты. Препаратом первого выбора является *метотрексат* (D). Показанием для назначения являются поражение кожи, особенно в ранней стадии, мышечный и суставной синдромы. Применяется *per os* в дозе 15 мг/м² на прием 1 раз в нед. Длительность терапии составляет 6–18 мес.

Циклофосфамид (B). Назначается при интерстициальном поражении легких и альвеолите внутривенно в дозе 400 мг/м² поверхности тела 1 раз в мес. Длительность терапии — 6–12 мес.

Возможно применение *циклофосфана per os*, а также *мофетила микофенолата* (D) *per os*.

Генно-инженерные биологические препараты применяют при прогрессирующем диффузном поражении кожи, явных клинических признаках воспалительной активности (серозит, миозит, интерстициальное поражение легких, рефрактерный синовит и/или теносиновит).

Ритуксимаб (D) назначается внутривенно в дозе 375 мг/м² поверхности тела в нед, в течение 4 последовательных нед. Повторный курс ритуксимаба проводят через 22–24 нед после первого введения препарата при сохраняющейся высокой активности болезни.

Препараты, оказывающие влияние на микроциркуляцию, применяют при синдроме Рейно.

Применяют вазодилататоры, в первую очередь блокаторы кальциевых каналов — *нифедипин* (A) *per os* в дозе 1,25–7,5 мг/сут, *амлодипин* (A) *per os* в дозе 1,25–7,5 мг/сут.

Вазодилататоры назначают в сочетании с дезагрегантами — *дипиридамолом* (D) *per os* в дозе 5 мг/кг в сут, разделенной на 2–3 приема, *пентоксифиллином* (D) *per os* в дозе 15–100 мг/сут.

Также применяют *алпростадил* (A) в суточной дозе 6 нг/кг в час, разделенной на 2 приема. Препарат вводится только через инфузомат со скоростью не менее 50–75 мл/ч в течение не менее 2 ч. Длительность терапии составляет 14 дней, затем доза препарата снижается до 3 нг/кг в час. Инфузии продолжают в течение 3 дней, после чего препарат отменяют. Во избежание развития нежелательных явлений (резкое снижение АД, экстрасистолия, тахи-, брадикардия) введение препарата проводится только при постоянном мониторинге ЭКГ.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента применяются при поражении почек, артериальной гипертензии. Назначают эналаприл в дозе 0,1–0,2 мг/кг в сут.

Хирургическое лечение

Показания:

- выраженные контрактуры суставов со значительной функциональной недостаточностью;
- трансплантация почек при отсутствии восстановления функции почек через 2 года от начала гемодиализа при нефропатии.

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ

1. Всем детям — оформление статуса «ребенок-инвалид».
2. Обучение на дому показано детям, получающим ГИБП.
3. Во время посещения школы не показаны занятия физкультурой в общей группе.
4. Занятия ЛФК в стадии ремиссии болезни со специалистом, знакомым с особенностями патологии.

Противопоказаны:

- вакцинация;
- введение гамма-глобулина;
- инсоляция (пребывание на солнце);
- смена климата;
- переохлаждение (в том числе купание в водоемах);
- физические и психические травмы;
- контакты с домашними животными;
- лечение иммуномодуляторами.

Обучение больного

Больной и его родители должны знать об основных клинических признаках, характере заболевания, факторах, провоцирующих обострение. Они должны быть детально информированы обо всех достоинствах и побочных эффектах лекарственных средств (ЛС), необходимости регулярного приема препаратов. Следует инструктировать больных о важности тщательного регулярного мониторинга проводимой терапии. При появлении побочных эффектов пациент должен знать о последовательности своих действий (временной отмене ЛС и обращении к врачу). Необходимо обучение самих пациентов и их родителей навыкам ежедневных тренировок, а также упражнениям лечебной физкультуры.

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 цитофлуориметром 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 рабо-

ты (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 системным склерозом 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 — 28 дней.

Продолжительность лечения пациента в условиях дневного стационара — 14 дней.

Ведение пациента, получающего противоревматические препараты, иммунодепрессанты и/или ГИБП

До начала лечения всем пациентам — проведение реакции Манту и КТ грудной клетки для исключения туберкулеза.

Во время лечения:

- пациентам, получающим иммунодепрессанты, — проведение реакции Манту и КТ грудной клетки 1 раз в год;
- пациентам, получающим ГИБП, — проведение реакции Манту и КТ грудной клетки 1 раз в 6 месяцев.

Алгоритм действий при выявлении туберкулезной инфекции

При выявлении положительных туберкулиновых проб (реакция Манту: папула > 5 мм):

- направление на консультацию к врачу-фтизиатру для решения вопроса о проведении Диаскинтеста, туберкулиновых проб с разведением, квантиферонового теста и назначении специфической химиотерапии при наличии показаний.

При выявлении активного туберкулезного процесса:

- метотрексат и ГИБП отменить;
- наблюдение у фтизиатра;
- проведение специфической противотуберкулезной химиотерапии;
- консультация по вопросу коррекции противоревматической терапии в ревматологическом отделении, инициировавшем лечение иммунодепрессантом и/или ГИБП.

В случае туберкулезной инфекции без очага:

- ГИБП отменить;
- лечение метотрексатом в стандартной дозе продолжить;
- наблюдение у фтизиатра;

- проведение специфической противотуберкулезной химиотерапии в течение 3 месяцев;
- решение вопроса о возобновлении терапии ГИБП принимается в специализированном ревматологическом стационаре, инициировавшем терапию, после проведения курса специфической химиотерапии и разрешения фтизиатра.

Ведение пациента, получающего ритуксимаб
Всем пациентам при назначении ритуксимаба:

- ко-тримоксазол + триметоприм *per os* в профилактической дозе 5 мг/кг в сут — постоянно на время лечения, а также в течение 1 года после его отмены. Цель — профилактика пневмоцистной инфекции.

В случае появления катаральных явлений, лихорадки и подкашливания:

- отменить плановое введение ритуксимаба;
- КТ легких для исключения острой интерстициальной пневмонии;
- серологическое исследование крови — определение антител к пневмоцистам, хламидиям, микоплазмам, вирусу простого герпеса, 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 острой интерстициальной пневмонии по данным КТ (еще до получения результатов лабораторных исследований):

- отменить плановое введение ритуксимаба;
- ко-тримоксазол + триметоприм внутривенно в дозе 15 мг/кг в сут (по триметоприму) в течение 14–21 дня;
- кларитромицин внутривенно в дозе 15 мг/кг в сут в течение 14–21 дня;
- цефтриаксон внутривенно в дозе 20–80 мг/кг в сут в течение 14 дней.

В случае активной герпетической, ЦМВ, Эпштейна–Барр вирусной инфекции:

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

В случае сепсиса:

- отменить плановое введение ритуксимаба;
- антибактериальные препараты широкого спектра действия внутривенно: цефтриаксон в дозе 20–80 мг/кг в сут + амикацин в дозе 15 мг/кг в сут или нетилмицин в дозе 5–7,5 мг/кг в сут.

При неэффективности:

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

В случае инфекции кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки (целлюлит):

- отменить плановое введение ритуксимаба;
- наблюдение хирургом;
- местная терапия;
- антибактериальные препараты широкого спектра действия (амоксциллин, цефалоспорины 3-го или 4-го поколения внутримышечно или внутривенно).

В случае инфекции мочевыводящих путей:

- отменить плановое введение ритуксимаба;
- бактериологическое исследование мочи;
- антибактериальные препараты;
- уросептики.

При острой или обострении хронической инфекции:

- отменить плановое введение ритуксимаба;
- возобновление терапии не ранее чем через 1 неделю после выздоровления.

В случае тотального снижения сывороточного уровня всех иммуноглобулинов:

- отменить плановое введение ритуксимаба;
- человеческий нормальный внутривенный иммуноглобулин, содержащий IgA, IgG, IgM, внутривенно в дозе 2–8 мл/кг на курс с интервалом 1 месяц. Если не достигается достаточный уровень IgG, или происходит быстрое его понижение, дозу можно увеличить до 16 мл/кг или сократить интервал между инфузиями.

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

- отменить плановое введение ритуксимаба;
- введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (филграстим) подкожно в дозе 5–10 мкг/кг на введение в течение 3–5 дней, при необходимости — дольше, до полной нормализации числа лейкоцитов и нейтрофилов.

В случае фебрильной нейтропении (нейтропения, сопровождаемая лихорадкой):

- отменить плановое введение ритуксимаба;
- введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (филграстим) подкожно в дозе 5–10 мкг/кг на введение в течение 3–5 дней при необходимости — дольше, до полной нормализации числа лейкоцитов и нейтрофилов;
- цефтриаксон внутривенно в дозе 20–80 мг/кг в сут до восстановления лейкоцитарной формулы и прекращения лихорадки.

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/или иммунодепрессанты

Осмотр врачом-ревматологом — 1 раз в месяц.

Клинический анализ крови (концентрация гемоглобина, число эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ) — 1 раз в 2 недели.

Клинический анализ мочи — 1 раз в 2 недели.

Контроль биохимических показателей (общий белок, белковые фракции, мочевины, креатинин, билирубин, калий, натрий, ионизированный кальций, АЛТ, АСТ, ГГТ, щелочной фосфатазы) — 1 раз в 2 недели.

Контроль иммунологических показателей (СРБ; по показаниям — IgA, IgM, IgG, АНФ) — 1 раз в 3 месяца.

ЭКГ — 1 раз в 3 месяца.

УЗИ брюшной полости, сердца, почек — 1 раз в 6 месяцев.

Плановая госпитализация в ревматологическое отделение — 2 раза в год для проведения полного обследования и коррекции терапии.

Внеплановая госпитализация — в случае обострения заболевания.

Алгоритм действий при изменении лабораторных показателей

В случае снижения числа лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов ниже нормы:

- иммунодепрессанты отменить на 5–7 дней;
- после контрольного анализа крови через 5–7 дней:
 - при нормализации показателей возобновить прием препарата;
 - при сохраняющихся изменениях — консультация ревматолога, при необходимости госпитализация.

При повышении уровня мочевины, креатинина, АЛТ, АСТ, ГГТ, билирубина выше нормы:

- иммунодепрессанты отменить на 5–7 дней;
- после контрольного анализа крови через 5–7 дней:
 - при нормализации показателей возобновить прием препарата;
 - при сохраняющихся изменениях — консультация ревматолога, при необходимости госпитализация.

Ведение пациента, получающего ритуксимаб

Осмотр врачом-ревматологом — 1 раз в 2 недели.

Клинический анализ крови (концентрация гемоглобина, число эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ) — 1 раз в 2 недели.

Клинический анализ мочи — 1 раз в 2 недели.

Контроль биохимических показателей (общий белок, белковые фракции, мочевины, креатинин, билирубин, калий, натрий, ионизированный кальций, АЛТ, АСТ, ГГТ, щелочная фосфатаза) — 1 раз в 2 недели.

Контроль иммунологических показателей (IgA, IgM, IgG, СРБ, РФ, АНФ) — 1 раз в 3 месяца.

ЭКГ — 1 раз в 3 месяца.

УЗИ брюшной полости, сердца, почек — 1 раз в 6 месяцев.

Плановая госпитализация в ревматологическое отделение — 2 раза в год для проведения полного обследования и коррекции терапии.

Внеплановая госпитализация — в случае обострения болезни.

Алгоритм действий при изменении лабораторных показателей, появлении симптомов респираторной инфекции, лихорадки

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

- пропустить плановый прием иммунодепрессантов;
- консультация в специализированном ревматологическом отделении, инициировавшем терапию ритуксимабом;
- введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (филграстим) подкожно в дозе 5–10 мкг/кг на введение в течение 3–5 дней при необходимости — дольше, до полной нормализации числа лейкоцитов и нейтрофилов.

В случае фебрильной нейтропении (нейтропения, сопровождаемая лихорадкой):

- пропустить плановый прием иммунодепрессантов;
- введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (филграстим) подкожно в дозе 5–10 мкг/кг на введение 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 в дозе 50–100 мг/кг в сут внутримышечно или внутривенно);
- срочная госпитализация в детское ревматологическое отделение федерального центра, инициировавшего терапию ритуксимабом.

При повышении уровня мочевины, креатинина, АЛТ, АСТ, ГГТ, билирубина выше нормы:

- пропустить плановый прием иммунодепрессантов;
- консультация в специализированном ревматологическом отделении, инициировавшем терапию ритуксимабом;

- возобновление приема иммунодепрессантов после нормализации показателей.

В случае катаральных явлений, лихорадки:

- пропустить плановый прием иммунодепрессантов;
- консультация в специализированном ревматологическом отделении, инициировавшем терапию ритуксимабом;
- КТ легких для исключения интерстициальной (атипичной) пневмонии (на раннем этапе протекает, как правило, бессимптомно, с последующим развитием дыхательной недостаточности);
- назначение ко-тримоксазола + триметоприм в дозе 15 мг/кг в сут, кларитромицина в дозе 15 мг/кг в сут, цефтриаксона в дозе 50–100 мг/кг в сут внутримышечно или внутривенно;
- срочная госпитализация в детское ревматологическое отделение федерального центра, инициировавшего терапию ритуксимабом.

ПОКАЗАНИЯ К ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИМ КОНСУЛЬТАЦИЯМ

1. Оценка показаний для госпитализации пациента в ревматологическое отделение федерального центра.
2. Консультация тяжелых пациентов для решения вопроса о необходимости и безопасности транспортировки больного в федеральный центр.
3. Консультация пациентов без установленного диагноза с подозрением на системный склероз.
4. Консультация нетранспортабельных больных для решения вопроса о диагностике и лечении.
5. Консультация для решения вопроса об инициации терапии ГИБП при неэффективности терапии иммунодепрессантами в течение 3 месяцев.
6. Консультация для решения вопроса о переключении на другой ГИБП при неэффективности терапии ГИБП в течение 3 месяцев.
7. Коррекция терапии при непереносимости противоревматических препаратов.
8. Консультация больных, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи.

ПРОФИЛАКТИКА

Первичная профилактика не разработана, поскольку этиология 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 психоэмоциональных 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 (использование солнцезащитных кремов, ношение одежды, максимально закрывающей кожу, головных уборов с полями, отказ от поездок в регионы с высоким уровнем инсоляции);
- исключение применения УФО;
- введение гамма-глобулина осуществляется только при абсолютных показаниях.

ИСХОДЫ И ПРОГНОЗ

В отличие от взрослых форм, ЮССД имеет более доброкачественное течение: в большинстве случаев прогрессирование заболевания медленное или отсутствует. Быстрое прогрессирование встречается всего в 5% случаев.

Факторы неблагоприятного прогноза:

- острое начало;
- диффузная кожная форма и мужской пол;
- быстрое прогрессирование с вовлечением внутренних органов в первые 2–3 года болезни.

При ЮССД 5-летняя выживаемость составляет 89%, 10-летняя — 80–87,4%, 15-летняя — 74–87,4%, 20-летняя — 69–82,5%.

СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ананьева ЛП. Лечение системной склеродермии с учетом национальных рекомендаций и рекомендаций европейской лиги по борьбе с ревматизмом (EULAR). *Фарматека*. 2014;10(283):79–86.
2. Гусева НГ. Системная склеродермия и псевдосклеродермические синдромы. М.: Медицина. 1993. 270 с.
3. Детская ревматология. Атлас. 2-е издание. Под ред. АА Баранова, ЕИ Алексеевой. Москва: ПедиатрЪ. 2015. С. 66–69.
4. Ревматология: Клинические рекомендации. Под ред. ЕЛ Насонова. М. 2010. С. 523–58.
5. Akter T, Silver RM, Bogatkevich GS. Recent advances in understanding the pathogenesis of scleroderma-interstitial lung disease. *Curr Rheumatol Rep*. 2014;16:411.
6. Annick Clevent, Nadia Nathan: Interstitial lung diseases in children. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5:22.
7. Ferguson ID, Weiser P, Torok KS. A Case Report of Successful Treatment of Recalcitrant Childhood Localized Scleroderma with Infliximab and Leflunomide. *Open Rheumatol J*. 2015;9:30–35.
8. Herrick AL, van den Hoogen F, Gabrielli A, Tamimi N. et al. Modified-release sildenafil reduces Raynaud's phenomenon attack frequency in limited cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2011;63(3):775–82.
9. Inamo Y, Ochiai T. Successful combination treatment of a patient with progressive juvenile localized scleroderma (morphea) using imatinib, corticosteroids, and methotrexate. *Pediatric dermatology*. 2013;30:e191–193.
10. Matucci-Cerinic M, Denton CP, Furst DE, Mayes MD. et al. Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: results from the RAPIDS-2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(1):32–8.
11. Mendoza FA, Nagle SJ, Lee JB, Jimenez SA. A prospective observational study of mycophenolate mofetil treatment in progressive diffuse cutaneous systemic sclerosis of recent onset. *J Rheumatol*. 2012;39(6):1241–47.
12. Nagaraja V, McMahan ZH, Getzug T, Khanna D. Management of gastrointestinal involvement in scleroderma. *Curr Treatm Opt Rheumatol*. 2015;1:82–105.
13. Perez Campos D, Estevez Del Toro M, Pena Casanovas A. et al. Are high doses of prednisone necessary for treatment of interstitial lung disease in systemic sclerosis? *Rheumatol Clin*. 2012;8(2):58–62.
14. Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB. et al. Textbook of pediatric rheumatology. 5th edn. Elsevier Saunders, Philadelphia. 2016.
15. Recasens MA, Puig C, Ortiz-Santamaria V. Nutrition in systemic sclerosis. *Reumatol Clin*. 2012;8:135–140.
16. Shanmugam VK, Steen VD. Renal disease in scleroderma: an update on evaluation, risk stratification, pathogenesis and management. *Curr Opin Rheumatol*. 2012;24:669–676.
17. Stewart M, Morling JR. Oral vasodilators for primary Raynaud's phenomenon. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11(7):CD006687.
18. Subcommittee for scleroderma criteria of American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee: Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum*. 1980;23:581–590.
19. Trang G, Steele R, Baron M, Hudson M. Corticosteroids and the risk of scleroderma renal crisis: a systematic review. *Rheumatol Int*. 2012;32(3):645–53.
20. Tzouveleakis A, Galanopoulos N, Bouros E. et al. Effect and safety of mycophenolate mofetil or sodium in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: a meta-analysis. *Pulm Med*. 2012;2012:143637.
21. Zulian F, Vallongo C, Patrizi A, Belloni-Fortina A, Cutrone M. et al. A long-term follow-up study of methotrexate in juvenile localized scleroderma (morphea). *J Am Acad Dermatol*. 2012;67:1151–1156.

ЮВЕНИЛЬНЫЙ ДЕРМАТОМИОЗИТ

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 метаанализов
- 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 просили 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 просили 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

Уровни доказательности используемых медицинских технологий по определению Центра доказательной медицины Оксфордского университета:

Класс (уровень) I (A) — большие двойные слепые плацебоконтролируемые исследования, а также данные, полученные при метаанализе нескольких рандомизированных контролируемых исследований.

Класс (уровень) II (B) — небольшие рандомизированные и контролируемые исследования, при которых статистические данные построены на небольшом числе больных.

Класс (уровень) III (C) — нерандомизированные клинические исследования на ограниченном количестве пациентов.

Класс (уровень) IV (D) — выработка группой экспертов консенсуса по определенной проблеме.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Ювенильный дерматомиозит (ЮДМ) — тяжелое прогрессирующее системное заболевание с преимущественным поражением поперечно-полосатой мускулатуры, кожи и сосудов микроциркуляторного русла, нередко осложняющееся кальцинозом и гнойной инфекцией.

Отличием ЮДМ от дерматомиозита взрослых являются распространенный васкулит, выраженные миалгии, более частое поражение внутренних органов и высокая частота развития кальциноза, а также крайне редкая ассоциация с неопластическим процессом.

Код по МКБ-10

M33.0. Юношеский дерматомиозит.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

По данным Национального института артрита, болезней опорно-двигательного аппарата и кожи США (NIAMS), распространенность ЮДМ составляет 4 на 100 тыс. детей в возрасте до 17 лет с колебаниями в различных этнических группах. В отечественной литературе отсутствуют достоверные сведения о распространенности ЮДМ в детской популяции.

Чаще всего ЮДМ дебютирует в возрасте от 4 до 10 лет (в среднем в 7 лет). Как и при дерматомиозите взрослых (большинство больных — женского пола), чаще болеют девочки, однако половые различия в заболеваемости у детей выражены меньше, чем у взрослых: соответственно, 1,4–2,7:1 и 2,0–6,2:1. В дошкольном возрасте ЮДМ встречается у девочек и мальчиков примерно с одинаковой частотой.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Ключевым звеном патогенеза дерматомиозита как у детей, так и у взрослых является микроангиопатия с вовлечением капилляров эндомизия. В основе поражения сосудистой стенки лежит отложение депозитов в эндотелиальных клетках, которые состоят из антител к неизвестному антигену и активированных компонентов системы комплемента C5b-9 в виде мембраноатакующего комплекса (МАК). Отложение этих комплексов индуцирует некроз эндотелия, что приводит к потере капилляров, ишемии и деструкции мышечных волокон. Отложение МАК выявляется на самых ранних стадиях болезни, оно предшествует изменениям в мышцах. Этот процесс регулируется цитокинами, продуцируемыми иммунокомпетентными и эндотелиальными клетками, которые в свою очередь вызывают активацию Т лимфоцитов и макрофагов и вторичное разрушение миофибрилл.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Существует несколько классификаций идиопатических воспалительных миопатий, в каждой ЮДМ выделен в отдельную форму. По классификации, предложенной L. Rider и F. Miller (1997), ЮДМ является самой частой формой идиопатических воспалительных миопатий у детей (85%):

1. Ювенильный дерматомиозит.
2. Ювенильный полимиозит.
3. Миозит в рамках перекрестных синдромов.
4. Миозит мышц орбиты и глаз.
5. Миозит, ассоциирующийся с опухолями.
6. Фокальный, или нодулярный миозит.
7. Пролиферативный миозит.
8. Миозит «с включениями».
9. Амиопатический дерматомиозит (дерматомиозит без миозита).
10. Эозинофильный миозит.
11. Гранулематозный миозит.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Общие проявления

Наблюдаются у 50% больных: повышение температуры тела (чаще субфебрильная), могут наблюдаться снижение массы тела, поведенческие нарушения (раздражительность, негативизм и т.д.).

Поражение кожи

Периорбитальная эритема («симптом лиловых очков», гелиотропная сыпь) — эритематозные изменения различной степени выраженности на нижнем и верхнем веке, часто распространяющиеся до уровня бровей. При выраженном васкулите на фоне эритемы формируются участки гиперкератоза, пренекротические изменения, оставляющие после разрешения небольшие рубцы. Наиболее типичная локализация пренекроз — внутренний угол глаза.

Симптом Готтрона — эритематозные высыпания над разгибательной поверхностью суставов (пястно-фаланговые и проксимальные, иногда дистальные, межфаланговые суставы кистей), реже — над локтевыми и коленными суставами, изредка — над латеральными и медиальными лодыжками. Выраженность симптома варьирует от легкого, полностью обратимого покраснения до яркой эритемы с гиперкератозом, шелушением, формированием некротических изменений, после разрешения которых остаются атрофические рубцы.

Эритема лица локализуется на щеках, лбу, ушных раковинах, подбородке и т.д. Часто напоминает волчаночную «бабочку»; никогда не имеет четкой границы и не возвышается над поверхностью кожи. Возможно формирование пренекротических и некротических изменений (особенно часто — на ушных раковинах).

Эритематозная сыпь располагается на груди, лице и шее (V-образная), в верхней части спины и верхних отделах рук (симптом «шали»), на животе, ягодицах, бедрах и голених. Может полностью покрывать всю поверхность тела или обширные участки кожи на туловище и конечностях.

Синдром васкулита характерен для ювенильной формы заболевания. Проявляется сетчатым и древовидным ливедо (последнее характерно для детей младшего возраста), ладонным капилляритом, гиперемией ногтевого ложа и локализуется в области плечевого и тазового пояса, в проксимальных отделах конечностей. Возможно появление на коже и слизистых оболочках трофических нарушений в виде язв и некрозов.

Поражение мышц

Поражение скелетных мышц — симметричная мышечная слабость проксимальных мышц конечностей, мышц туловища и шеи, выраженные миалгии и уплотнение пораженных мышц за счет отека. Возможно развитие мышечной дистрофии и сухожильно-мышечных контрактур в крупных суставах.

Поражение дыхательной и глотательной мускулатуры может привести к дыхательной недостаточности. При поражении мышц глотки возникают дисфагия и дисфония: изменения тембра голоса (гнусавость), поперхивание, трудности при глотании твердой, а иногда и жидкой пищи, выливание жидкой пищи через нос, аспирация пищи с развитием аспирационной пневмонии или непосредственно летального исхода.

Кальциноз мягких тканей

Отложение гидроксипатитов кальция в мышцах, подкожной жировой клетчатке и коже возникает через несколько месяцев или лет после дебюта ЮДМ и отражает выраженную или длительно сохраняющуюся активность процесса.

Чаще наблюдается у больных с яркими проявлениями синдрома васкулита; в 2 раза чаще — у больных с рецидивирующим течением заболевания.

Поражение слизистых оболочек

Чаще возникает поражение красной каймы губ (хейлит) в виде эритемы, гиперкератоза, десквамации; реже — слизистой оболочки полости рта (стоматит, гингивит, глоссит), дыхательных путей и другой локализации.

Поражение суставов

Артралгии, ограничение подвижности в суставах, утренняя скованность в мелких и крупных суставах.

Эксудативные изменения встречаются редко. Изменения в суставах, как правило, регрессируют на фоне лечения и лишь редко, в случае поражения мелких суставов кистей, оставляют после себя веретенообразную деформацию пальцев.

Поражение сердца

Характерны миокардит, тахикардия, приглушенность сердечных тонов, расширение границ сердца, нарушение сердечного ритма, перикардит с умеренным выпотом в перикарде.

Поражение легких

Вследствие снижения экскурсии грудной клетки развиваются аспирационная пневмония, транзиторные ателектазы легких. Редко — поражение интерстиция легких по типу фиброзирующего альвеолита с одышкой, непродуктивным кашлем, аускультативно — крепитация.

Поражение желудочно-кишечного тракта

Проявляется эзофагитом, гастродуоденитом, энтероколитом, эрозивным или язвенным процессом с профузными кровотечениями (мелена, кровавая рвота), перфорациями, приводящими к медиастиниту, перитониту.

Другие проявления

Умеренная полиадения, гепатомегалия.

ТЕЧЕНИЕ

В отечественной ревматологии выделяют 3 варианта течения ЮДМ (табл. 1).

В зарубежной литературе встречаются следующие варианты течения заболевания (Spencer и соавт., 1984):

- моноциклическое (без рецидивов в течение 2–3 лет; 40%);
- полициклическое (с наличием рецидивов; 10–15%);
- пролонгированное хроническое (с длительно сохраняющейся активностью; 35–40%);
- язвенное (с выраженным васкулитом и кожными изъязвлениями; < 10%).

ОСЛОЖНЕНИЯ

- Инфицирование и нагноение кальцинатов.
- Некрозы кожи.
- Аспирационная пневмония и асфиксия вследствие аспирации пищи или рвотных масс.
- Пневмоторакс.
- Дыхательная недостаточность вследствие выраженной мышечной слабости, поражения легких.
- Сердечная недостаточность.
- Желудочно-кишечные кровотечения и перфорации.
- Остеопороз костей, особенно позвоночника, вследствие значительного снижения двигательной активности ребенка (а также в результате терапии ГК) с развитием компрессионных переломов и корешкового синдрома.

Таблица 1. Варианты течения ювенильного дерматомиозита (Л.А. Исаева, М.А. Жвания)

Течение	Критерии
Острое (10%)	Бурное начало (тяжелое состояние больного развивается в течение 3–6 нед) Высокая лихорадка Яркий дерматит Прогрессирующая мышечная слабость Нарушение глотания и дыхания Болевой и отечный синдромы Висцеральные проявления
Подострое (80–85%)	Полная клиническая картина проявляется в течение 3–6 мес (иногда в течение 1 года) Развитие симптомов — постепенное Субфебрильная температура тела Висцеральные поражения встречаются реже Характерно для большинства больных
Первично-хроническое (5–10%)	Постепенное начало и медленное прогрессирование симптомов на протяжении нескольких лет Дерматит Гиперпигментация Гиперкератоз Минимальная висцеральная патология Преобладают общие дистрофические изменения, атрофия и склероз мышц Отмечается склонность к развитию кальцинатов и контрактур

ДИАГНОСТИКА

Лабораторные исследования

Клинический анализ крови: в остром периоде ЮДМ, как правило, изменений нет или отмечаются умеренное повышение СОЭ (20–30 мм/ч), небольшой лейкоцитоз ($10\text{--}12 \times 10^9/\text{л}$).

Биохимические и иммунологические исследования крови: повышение уровней КФК, ЛДГ, АСТ, АЛТ, альдолазы. АНФ выявляется у 50–86% пациентов в титре 1:40–1:80; повышение активности IgG — у 25% пациентов в активный период. РФ присутствует у 10%. Антитела к кардиолипинам определяются при выраженном синдроме васкулита. Миозитспецифические анти-Jo-1-антитела (гистидил-тРНК-синтетаза) при ЮДМ обнаруживаются крайне редко, имеют диагностическое значение только при поражении легких.

Клинический анализ мочи: при отсутствии сопутствующей мочевой инфекции не изменен.

Инструментальные исследования

ЭКГ: признаки нарушения метаболических процессов в миокарде, тахикардия, замедление проводимости, экстрасистолы, снижение электрической активности миокарда, ишемические изменения в сердечной мышце.

ЭхоКГ: при миокардите — расширение полостей сердца; утолщение и/или гиперэхогенность стенок и/или папиллярных мышц; снижение сократительной и насосной функции миокарда; при наличии перикардита — расслоение или утолщение листков перикарда.

УЗИ органов брюшной полости: неспецифические изменения в печени и селезенке в виде усиления

сосудистого рисунка и/или усиления эхогенности паренхимы.

Электрмиография: при нормальной скорости проведения нервного импульса определяется миогенный характер изменений в виде снижения амплитуды и укорочения продолжительности потенциалов действия мышечных волокон, спонтанной активности в виде фибрилляций.

УЗИ мышц: однородность мышечной ткани с нарушенной эхоархитектоникой.

МРТ мышц: усиление сигнала от мышц вследствие их отека и воспаления (изменения появляются на самых ранних стадиях болезни).

Биопсия мышц: обнаруживают изменения воспалительного и дегенеративного характера.

Функция внешнего дыхания: рестриктивные изменения в результате снижения силы дыхательных движений.

КТ грудной клетки: усиление сосудистого рисунка, иногда локальное. При развитии интерстициального легочного воспаления — легочные инфильтраты, картина легочного фиброза (базального или диффузного вплоть до формирования «сотового легкого»), субплевральные полости (буллы), в случае их разрыва — рентгенологическая картина пневмоторакса. Редко наблюдается высокое стояние диафрагмы в результате ее пареза.

КРИТЕРИИ ДИАГНОЗА

Диагностические критерии дерматомиозита и полимиозита представлены в табл. 2.

ЛЕЧЕНИЕ

Дифференциальный диагноз необходимо проводить со следующими заболеваниями:

- ювенильный полимиозит;
- инфекционный миозит;
- нейромышечные заболевания и миопатии (миодистрофия Дюшена, *Myasthenia gravis*, миотония и др.);
- миозит при других системных заболеваниях соединительной ткани;
- оссифицирующий прогрессирующий миозит (болезнь Мюнхмейера);
- вторичный дерматополимиозит при онкологических заболеваниях.

ПРИМЕРЫ ДИАГНОЗОВ

- **Пример № 1.** Юношеский дерматомиозит, подострое течение, II степень активности (кожный, миопатический синдромы).
- **Пример № 2.** Юношеский дерматомиозит, острое течение, IV степень активности (кожный, миопатический синдромы, кардит, интрестициальное поражение легких). Дыхательная недостаточность 2-й ст.

ОЦЕНКА АКТИВНОСТИ

Критерии активности ЮДМ, принятые в отечественной педиатрической ревматологии, представлены в табл. 2.

Таблица 2. Диагностические критерии дермато- и полимиозита (К. Tanimoto и соавт., 1995).

Критерии	Характеристика
Кожные изменения	1. Гелиотропная сыпь (красно-фиолетовая отечная эритема на верхних веках) 2. Симптом Готтрона (красно-фиолетовая кератотическая атрофическая эритема над разгибательными поверхностями суставов пальцев) 3. Эритема на разгибательной поверхности суставов (приподнятая красно-фиолетовая эритема над локтями и коленями)
Признаки полимиозита	1. Проксимальная мышечная слабость (верхних или нижних конечностей), прогрессирующая в течение нескольких недель или месяцев, в сочетании с дисфагией / поражением дыхательной мускулатуры или при их отсутствии 2. Повышение уровня КФК или альдолазы в сыворотке крови 3. Мышечная боль (пальпаторная или спонтанная) 4. Положительные анти-Jo-1-антитела (гистидил-тРНК-синтетаза) 5. Миогенные изменения на ЭМГ (короткая продолжительность, полифазные потенциалы моторных единиц со спонтанными фибрилляционными потенциалами) 6. Недеструктивный артрит или артралгии 7. Системные признаки воспаления (температура тела выше 37 °С в подмышечной области, повышение уровня СРБ или СОЭ > 20 мм/ч) 8. Морфологическое подтверждение мышечного воспаления (воспалительная инфильтрация скелетных мышц с дегенерацией или некрозом, активный фагоцитоз, активная регенерация)
Диагноз дерматомиозита может быть установлен при наличии как минимум 1 из кожных критериев в сочетании с 4 критериями полимиозита	

Немедикаментозное лечение

Режим. В периоды обострения заболевания двигательный режим ребенка резко ограничен. Полная иммобилизация способствует развитию контрактур, атрофии мышечной ткани, усугублению остеопороза. Физические упражнения способствуют сохранению функциональной активности суставов. 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 продуктов с повышенным содержанием кальция и витамина D для профилактики остеопороза.

При псевдобульбарных расстройствах (поперхивание при приеме пищи) кормление должен осуществлять средний медицинский персонал для профилактики аспирации, в тяжелых случаях показана постановка назогастрального зонда.

Лечебная физкультура. Реабилитационные мероприятия следует проводить дифференцированно, в зависимости от стадии заболевания. В стационаре после нормализации лабораторных показателей и стихания активности заболевания проводят ЛФК, массаж. В последующем постепенно наращивается физическая нагрузка.

Медикаментозное лечение

Глюкокортикостероиды (А). Преднизолон *per os* в дозе 1 мг/кг в сут (максимально 1,5 мг/кг) в течение 6–8 нед с дальнейшим постепенным медленным снижением. Через 6 мес лечения доза должна составлять не менее 0,5 мг/кг в сут, а к концу первого года лечения — не менее 0,25–0,3 мг/кг в сут. Длительность приема ГК при отсутствии рецидивов составляет 4–5 лет.

В случае высокой активности болезни (2-я или 3-я степень, миопатический криз), при распространенном поражении кожи, выраженном синдроме васкулита или развитии жизнеугрожающих состояний (дисфагия, дыхательная недостаточность, миокардит, интерстициальное поражение легких) проводят пульс-терапию метилпреднизолоном внутривенно в дозе 20–30 мг/кг на введение в течение 3 последовательных дней.

Эффективность пульс-терапии ГК повышается при сочетании с сеансами плазмафереза. Проводят 3–5 се-

ансов плазмафереза ежедневно или через 1 день. Через 6 ч после каждого сеанса внутривенно вводят метилпреднизолон в дозе 15–20 мг/кг.

Иммунодепрессанты применяют вместе с ГК. Препарат первого выбора — *метотрексат* (В) *per os* в дозе 10–15 мг/м² в нед. Длительность приема — 2–3 года до достижения стойкой клинико-лабораторной ремиссии при условии отсутствия осложнений.

Азатиоприн (В) *per os* в дозе 1,5–3,0 мг/кг в сут. Длительность приема — 2–3 года до достижения стойкой клинико-лабораторной ремиссии при условии отсутствия осложнений. *Циклофосфамид* (А) внутривенно в дозе 10–15 мг/кг в мес в течение 1 года (до достижения стойкой клинико-лабораторной ремиссии). Затем инфузии продолжают с периодичностью 1 раз в 3 мес, далее 1 раз в 6 мес. Длительность лечения составляет 2–3 года до достижения стойкой клинико-лабораторной ремиссии при условии отсутствия осложнений. Циклофосфамид является пре-

Таблица 2. Оценка степени активности юношеского дерматомиозита (Л.А. Исаева, М.А. Жвания)

Степень активности	Критерии
III (максимальная)	<p>Фебрильная или субфебрильная температура тела</p> <p>Резко выражен дерматит, сосудистый стаз с явлениями капиллярита ладоней и стоп</p> <p>Очаговый и диффузный отек кожи и подкожной клетчатки</p> <p>Нередко встречается суставной синдром</p> <p>Резко выражена мышечная слабость вплоть до полной обездвиженности, с болевым синдромом и отеком мышц</p> <p>Кардит, полисерозит, интерстициальное поражение легких</p> <p>Значительно повышен уровень ферментов мышечного распада</p>
Миопатический криз	<p>Крайняя степень тяжести поражения поперечно-полосатых мышц, включая дыхательные, гортанные, глоточные, диафрагмальные и др., с некротическим панмиозитом в основе</p> <p>Полная обездвиженность больного</p> <p>Миогенный бульбарный паралич</p> <p>Миогенный паралич дыхания (ограничение экскурсии грудной клетки до 0,2 см)</p> <p>Жизнеугрожающее состояние вследствие дыхательной недостаточности гиповентиляционного типа</p>
II (умеренная)	<p>Температура тела нормальная или субфебрильная</p> <p>Кожный, миопатический и болевой синдромы выражены умеренно</p> <p>Умеренное повышение уровней ферментов мышечного распада (уровень КФК и АЛТ иногда может не превышать норму)</p> <p>Висцеральная патология неяркая</p>
I (минимальная)	<p>Нормальная температура тела</p> <p>Неяркая лиловая эритема в области верхних век и над суставами</p> <p>Мышечная слабость скрытая или умеренная, обнаруживается преимущественно при нагрузке</p> <p>Стойкие сухожильно-мышечные контрактуры</p> <p>Изредка отмечаются гнусавый оттенок голоса, очаговый миокардит</p> <p>Лабораторные показатели, как правило, в пределах нормы</p>

паратом выбора при интерстициальном поражении легких. *Циклоспорин А* (С) *per os* — в дозе 3–5 мг/кг в сут с дальнейшим переходом на поддерживающую дозу 2,0–2,5 мг/кг в сут. Эффективен при интерстициальном поражении легких. Длительность лечения составляет 2–3 года до достижения стойкой клинико-лабораторной ремиссии при условии отсутствия осложнений.

Иммуноглобулин человеческий нормальный (С) применяют при высокой активности заболевания или при наличии инфекционных осложнений в составе комплексной терапии. Доза препарата составляет 1–2 г/кг на курс.

Генно-инженерные биологические препараты применяют при неэффективности лечения ГК и иммунодепрессантами, высокой активности болезни (2–3-я степень, миопатический криз), распространенном кожном синдроме, выраженном синдроме васкулита, развитии жизнеугрожающих проявлений (дисфагия, дыхательная недостаточность, миокардит, интерстициальное легочное воспаление). Назначают *ритуксимаб* (D) внутривенно в дозе 375 мг/м² в нед в течение 4 последовательных нед. Повторный курс проводят через 22–24 нед после первого введения препарата при сохраняющейся высокой активности болезни.

Препараты, оказывающие влияние на микроциркуляцию

Алпростадил (D) применяют при тяжелых нарушениях кровообращения, некротических изменениях. Препарат назначают в суточной дозе 6 нг/кг в час, разделенной на 2 приема. Препарат вводится только через инфузомат со скоростью не менее 50–75 мл/ч в течение не менее 2 ч. Длительность терапии составляет 14 дней, затем доза препарата снижается до 3 нг/кг в час. Инфузии продолжают в течение 3 дней, после чего препарат отменяют. Во избежание развития нежелательных явлений (резкое снижение АД, экстрасистолия, тахи-, брадикардия) введение препарата проводится только при постоянном мониторинге ЭКГ.

Пентоксифиллин (С) применяют при кожных проявлениях ЮДМ. Назначается внутривенно в дозе 20 мг на 1 год жизни в сут, разделенной на 2 приема. Инфузии препарата проводятся в течение 12–14 дней, после чего пациента переводят на прием препарата *per os* в той же дозе. Продолжительность лечения должна быть не менее 6–12 мес.

Дипиридамол (С) также применяется при кожных проявлениях ЮДМ. Препарат назначается в дозе 5 мг/кг в сут, разделенной на 2–3 приема. Продолжительность лечения — не менее 12 мес.

Низкомолекулярные гепарины (D) показаны при тромботических осложнениях. Назначаются строго подкожно в дозе 65–85 МЕ/кг в сут. Длительность применения — 2–4 нед.

В случае необходимости проводят мониторинг противосвертывающей активности низкомолекулярных гепаринов по уровню анти-Ха. Забор образцов

крови для этого осуществляют через 3–4 ч после инъекции, когда достигается максимальный уровень анти-Ха активности в плазме крови. Целевой уровень анти-Ха в плазме крови должен быть в пределах 0,2–0,4 МЕ анти-Ха/мл. Максимальный допустимый уровень — 1,0–1,5 МЕ анти-Ха/мл.

Хирургическое лечение

Показания:

- выраженные контрактуры суставов со значительной функциональной недостаточностью;
- инфицирование кальциатов.

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ

1. Всем детям — оформление статуса «ребенок-инвалид».
2. Обучение на дому показано детям, получающим ГИБП.
3. Во время посещения школы не показаны занятия физкультурой в общей группе.
4. Занятия ЛФК в стадии ремиссии болезни со специалистом, знакомым с особенностями патологии.

Противопоказания:

- вакцинация;
- введение гамма-глобулина;
- инсоляция (пребывание на солнце);
- смена климата;
- переохлаждение (в том числе купание в водоемах);
- физические и психические травмы;
- контакты с домашними животными;
- лечение иммуномодуляторами.

Обучение больного

Больной и его родители должны знать об основных клинических признаках, характере заболевания, факторах, провоцирующих обострение. Они должны быть детально информированы обо всех достоинствах и побочных эффектах лекарственных средств (ЛС), необходимости регулярного приема препаратов. Следует инструктировать больных о важности тщательного регулярного мониторинга проводимой терапии. При появлении побочных эффектов пациент должен знать о последовательности своих действий (временной отмене ЛС и обращении к врачу). Необходимо обучение самих пациентов и их родителей навыкам ежедневных тренировок, а также упражнениям лечебной физкультуры.

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 цитофлуориметром 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 дерматополимиозитом 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 госпитализации пациента в стационаре — 28 дней.

Продолжительность госпитализации пациента в условиях дневного стационара — 14 дней.

Ведение пациента, получающего противоревматические препараты, иммунодепрессанты и/или ГИБП

До начала лечения всем пациентам — проведение реакции Манту и КТ грудной клетки для исключения туберкулеза.

Во время лечения:

- пациентам, получающим иммунодепрессанты, — проведение реакции Манту и КТ грудной клетки 1 раз в год;
- пациентам, получающим ГИБП, — проведение реакции Манту и КТ грудной клетки 1 раз в 6 месяцев.

Алгоритм действий при выявлении туберкулезной инфекции

При выявлении положительных туберкулиновых проб (реакция Манту: папула > 5 мм):

- направление на консультацию к врачу-фтизиатру для решения вопроса о проведении Диаскинтеста, туберкулиновых проб с разведением, квантиферо-

нового теста и назначении специфической химиотерапии при наличии показаний.

При выявлении активного туберкулезного процесса:

- метотрексат и ГИБП отменить;
- наблюдение у фтизиатра;
- проведение специфической противотуберкулезной химиотерапии;
- консультация по вопросу коррекции противоревматической терапии в ревматологическом отделении, инициировавшем лечение иммунодепрессантом и/или ГИБП.

В случае туберкулезной инфекции без очага:

- ГИБП отменить;
- лечение метотрексатом в стандартной дозе продолжить;
- наблюдение у фтизиатра;
- проведение специфической противотуберкулезной химиотерапии в течение 3 месяцев;
- решение вопроса о возобновлении терапии ГИБП принимается в специализированном ревматологическом стационаре, инициировавшем терапию, после проведения курса специфической химиотерапии и разрешения фтизиатра.

Ведение пациента, получающего ритуксимаб

Всем пациентам при назначении ритуксимаба:

- ко-тримоксазол + триметоприм *per os* в профилактической дозе 5 мг/кг в сут — постоянно на время лечения, а также в течение 1 года после его отмены. Цель — профилактика пневмоцистной инфекции.

В случае появления катаральных явлений, лихорадки и покашливания:

- отменить плановое введение ритуксимаба;
- КТ легких для исключения острой интерстициальной пневмонии;
- серологическое исследование крови: определение антител к пневмоцистам, хламидиям, микоплазмам, вирусу простого герпеса, 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 острой интерстициальной пневмонии по данным КТ (еще до получения результатов лабораторных исследований):

- отменить плановое введение ритуксимаба;
- ко-тримоксазол + триметоприм внутривенно в дозе 15 мг/кг в сут (по триметоприму) в течение 14–21 дня;
- кларитромицин внутривенно в дозе 15 мг/кг в сут в течение 14–21 дня;
- цефтриаксон внутривенно в дозе 20–80 мг/кг в сут в течение 14 дней.

В случае активной герпетической, ЦМВ, Эпштейна–Барр вирусной инфекции:

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

В случае сепсиса:

- отменить плановое введение ритуксимаба;
- антибактериальные препараты широкого спектра действия внутривенно: цефтриаксон в дозе 20–80 мг/кг в сут + амикацин в дозе 15 мг/кг в сут или нетилмидин в дозе 5–7,5 мг/кг в сут.

При неэффективности:

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

В случае инфекции кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки (целлюлит):

- отменить плановое введение ритуксимаба;
- наблюдение хирургом;
- местная терапия;
- антибактериальные препараты широкого спектра действия (амоксциллин, цефалоспорины 3-го или 4-го поколения внутримышечно или внутривенно).

В случае инфекции мочевыводящих путей:

- отменить плановое введение ритуксимаба;
- бактериологическое исследование мочи;
- антибактериальные препараты;
- уросептики.

При острой или обострении хронической инфекции:

- отменить плановое введение ритуксимаба;
- возобновление терапии не ранее чем через 1 неделю после выздоровления.

В случае тотального снижения сывороточного уровня всех иммуноглобулинов:

- отменить плановое введение ритуксимаба;
- человеческий нормальный внутривенный иммуноглобулин, содержащий IgA, IgG, IgM, внутривенно в дозе 2–8 мл/кг на курс с интервалом 1 месяц. Если не достигается достаточный уровень IgG, или происходит быстрое его понижение, дозу можно увеличить до 16 мл/кг или сократить интервал между инфузиями.

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

- отменить плановое введение ритуксимаба;
- введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (филграстим) подкожно в дозе

5–10 мкг/кг на введение в течение 3–5 дней при необходимости — дольше, до полной нормализации числа лейкоцитов и нейтрофилов.

В случае фебрильной нейтропении (нейтропении, сопровождаемая лихорадкой):

- отменить плановое введение ритуксимаба;
- введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (филграстим) подкожно в дозе 5–10 мкг/кг на введение в течение 3–5 дней, при необходимости — дольше, до полной нормализации числа лейкоцитов и нейтрофилов;
- цефтриаксон внутривенно в дозе 20–80 мг/кг в сут до восстановления лейкоцитарной формулы и прекращения лихорадки.

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/или иммунодепрессанты

Осмотр врачом-ревматологом — 1 раз в месяц.

Клинический анализ крови (концентрация гемоглобина, число эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ) — 1 раз в 2 недели.

Клинический анализ мочи — 1 раз в 2 недели.

Контроль биохимических показателей (общий белок, белковые фракции, мочевины, креатинин, билирубин, калий, натрий, ионизированный кальций, АЛТ, АСТ, ГГТ, щелочной фосфатазы, КФК, ЛДГ) — 1 раз в 2 недели.

Контроль иммунологических показателей (СРБ; по показаниям — IgA, IgM, IgG, АНФ) — 1 раз в 3 месяца.

ЭКГ — 1 раз в 3 месяца.

УЗИ мышц — 1 раз в 3–6 месяцев (при необходимости — чаще).

Оценка функции внешнего дыхания — 1 раз в 6 месяцев (при поражении легких — чаще).

Электромиография — по показаниям.

УЗИ брюшной полости, сердца, почек — 1 раз в 6 месяцев.

Плановая госпитализация в ревматологическое отделение — 2 раза в год для проведения полного обследования и коррекции терапии.

Внеплановая госпитализация — в случае обострения заболевания.

Алгоритм действий при изменении лабораторных показателей

В случае снижения числа лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов ниже нормы:

- иммунодепрессанты отменить на 5–7 дней;
- после контрольного анализа крови через 5–7 дней:
 - при нормализации показателей возобновить прием препарата;
 - при сохраняющихся изменениях — консультация ревматолога, при необходимости госпитализация.

При повышении уровня мочевины, креатинина, АЛТ, АСТ, ГГТ, билирубина выше нормы:

- иммунодепрессанты отменить на 5–7 дней;
- после контрольного анализа крови через 5–7 дней:
 - при нормализации показателей возобновить прием препарата;
 - при сохраняющихся изменениях — консультация ревматолога, при необходимости госпитализация.

При повышении уровня КФК, ЛДГ выше нормы:

- госпитализация в ревматологическое отделение.

Ведение пациента, получающего ритуксимаб

Осмотр врачом-ревматологом — 1 раз в 2 недели.

Клинический анализ крови (концентрация гемоглобина, число эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ) — 1 раз в 2 недели.

Клинический анализ мочи — 1 раз в 2 недели.

Контроль биохимических показателей (общий белок, белковые фракции, мочевина, креатинин, билирубин, калий, натрий, ионизированный кальций, АЛТ, АСТ, ГГТ, щелочная фосфатаза) — 1 раз в 2 недели;

Контроль иммунологических показателей (IgA, IgM, IgG, СРБ, РФ, АНФ) — 1 раз в 3 месяца.

ЭКГ — 1 раз в 3 месяца.

УЗИ брюшной полости, сердца, почек — 1 раз в 6 месяцев.

Плановая госпитализация в ревматологическое отделение — 2 раза в год для проведения полного обследования и коррекции терапии.

Внеплановая госпитализация — в случае обострения болезни.

Алгоритм действий при изменении лабораторных показателей, появлении симптомов респираторной инфекции, лихорадки

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

- пропустить плановый прием иммунодепрессантов;
- консультация в специализированном ревматологическом отделении, инициировавшем терапию ритуксимабом;
- введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (филграстим) подкожно в дозе 5–10 мкг/кг на введение в течение 3–5 дней при необходимости — дольше, до полной нормализации числа лейкоцитов и нейтрофилов.

В случае фебрильной нейтропении (нейтропения, сопровождаемая лихорадкой):

- пропустить плановый прием иммунодепрессантов;
- введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (филграстим) подкожно в дозе 5–10 мкг/кг на введение 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 в дозе 50–100 мг/кг в сут внутримышечно или внутривенно);
- срочная госпитализация в детское ревматологическое отделение федерального центра, инициировавшего терапию ритуксимабом.

При повышении уровня мочевины, креатинина, АЛТ, АСТ, ГГТ, билирубина выше нормы:

- пропустить плановый прием иммунодепрессантов;
 - консультация в специализированном ревматологическом отделении, инициировавшем терапию ритуксимабом;
 - возобновление приема иммунодепрессантов после нормализации показателей.
- В случае катаральных явлений, лихорадки:
- пропустить плановый прием иммунодепрессантов;
 - консультация в специализированном ревматологическом отделении, инициировавшем терапию ритуксимабом;
 - КТ легких для исключения интерстициальной (атипичной) пневмонии (на раннем этапе протекает, как правило, бессимптомно, с последующим развитием дыхательной недостаточности);
 - назначение ко-тримоксазола + триметоприм в дозе 15 мг/кг в сут, кларитромицина в дозе 15 мг/кг в сут, цефтриаксона в дозе 50–100 мг/кг в сут внутримышечно или внутривенно;
 - срочная госпитализация в детское ревматологическое отделение федерального центра, инициировавшего терапию ритуксимабом.

ПОКАЗАНИЯ К ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИМ КОНСУЛЬТАЦИЯМ

1. Оценка показаний для госпитализации пациента в ревматологическое отделение федерального центра.
2. Консультация тяжелых пациентов для решения вопроса о необходимости и безопасности транспортировки больного в федеральный центр.
3. Консультация пациентов без установленного диагноза с подозрением на ювенильный дерматополимиозит.
4. Консультация нетранспортабельных больных для решения вопроса о диагностике и лечении.

5. Консультация для решения вопроса об инициации терапии ГИБП при неэффективности терапии иммунодепрессантами в течение 3 месяцев.
6. Консультация для решения вопроса о переключении на другой ГИБП при неэффективности терапии ГИБП в течение 3 месяцев.
7. Коррекция терапии при непереносимости противоревматических препаратов.
8. Консультация больных, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи.

клинико-лабораторной ремиссии, ограничение контактов для уменьшения риска развития инфекционных заболеваний);

- предохранение от инсоляции (использование солнцезащитных кремов, ношение одежды, максимально закрывающей кожу, головных уборов с полями, отказ от поездок в регионы с высоким уровнем инсоляции);
- исключение применения УФО;
- введение гамма-глобулина осуществляется только при абсолютных показаниях.

ПРОФИЛАКТИКА

Первичная профилактика не разработана, поскольку этиология 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 психоэмоциональных и физических нагрузок, при необходимости обучение детей на дому, посещение школы лишь при получении стойкой

ИСХОДЫ И ПРОГНОЗ

Прогноз при ЮДМ менее благоприятен, чем при дерматомиозите у взрослых. При своевременно начатом и адекватно проводимом лечении у большинства больных удается достичь стойкой клинико-лабораторной ремиссии. Худший прогноз наблюдают у детей, заболевших в раннем возрасте, а также у больных с тяжелым поражением ЖКТ, легких. В последние десятилетия тяжелая функциональная недостаточность при ЮДМ развивается не более чем в 5% случаев, а доля летальных исходов колеблется в пределах 1,5–10,0%. Пятилетняя выживаемость после установления диагноза составляет в среднем > 90%. Летальный исход отмечают преимущественно в первые годы болезни на фоне высокой активности процесса и при кризовом течении.

СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Детская ревматология. Атлас. 2-е издание. Под ред. АА Баранова, ЕИ Алексеевой. Москва: ПедиатрЪ. 2015. С. 66–69.
2. Beverley Almeida, Megan Baker, Despina Eleftheriou, Muthana Al-Obaidi Juvenile dermatomyositis. *Paediatrics and Child Health*. 2015;25(Issue 12):567–573.
3. Chiu YE, Co DO. Juvenile dermatomyositis: immunopathogenesis, role of myositis-specific autoantibodies, and review of rituximab use. *Pediatr Dermatol*. 2011;28:357–67.
4. Feldman BM, Rider LG, Reed A.M. et al. Juvenile dermatomyositis and other idiopathic inflammatory myopathies of childhood. *Lancet*. 2008;371:2201–12.
5. Gardner-Medwin JMM, Irwin G, Johnson K. MRI in juvenile idiopathic arthritis and juvenile dermatomyositis. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1154:52–83.
6. Quartier P, Gherardi RK. Juvenile dermatomyositis. *Handb Clin Neurol*. 2013;113:1457–63.
7. Ladd PE, Emery KH, Salisbury SR. et al. Juvenile dermatomyositis: correlation of MRI at presentation with clinical outcome. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;197:W153–158.
8. Lam CG, Manlhiot C, Pullenayegum EM. et al. Efficacy of intravenous Ig therapy in juvenile dermatomyositis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:2089–94.
9. Malattia C, Damasio MB, Madeo A. et al. Whole-body MRI in the assessment of disease activity in juvenile dermatomyositis. *Ann Rheum Dis*. Published Online First: 1 May, 2013.
10. Oddis CV, Reed AM, Aggarwal R. et al. Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis: a randomized, placebo-phase trial. *Arthritis Rheum*. 2013;65:314–24.
11. Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB. et al. Textbook of pediatric rheumatology. 5th edn. Elsevier Saunders, Philadelphia. 2016.
12. Robinson AB, Reed AM. Clinical features, pathogenesis and treatment of juvenile and adult dermatomyositis. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7:664–75.
13. Robinson AB, Hoeltzel MF, Wahezi DM. et al. Clinical characteristics of children with juvenile dermatomyositis - the children's arthritis and rheumatology research alliance (CARRA) registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. Published Online First: 27 August, 2013.
14. Senju A, Shimono J, Shiota N. et al. Effective cyclophosphamide pulse therapy for a young infant with severe dermatomyositis. *No To Hattatsu*. 2011;43:309–12.
15. Shah M, Mamyrova G, Targoff IN. et al. The clinical phenotypes of the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Medicine (Baltimore)*. 2013;92:25–41.
16. Tanimoto K, Nakano K, Kano S. et al. Classification criteria for polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol*. 1995;22:668–74.

НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЙ АОРТОАРТЕРИИТ

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 метаанализов
- 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 просили 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 просили 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

Для подтверждения уровня доказательности и силы рекомендаций использовались следующие критерии (табл. 1, 2).

Таблица 1. Уровни доказательств в соответствии с международными критериями

Категория	Доказательства
1A	Метаанализ 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 квазиэкспериментальное исследование
3	Описательные исследования, такие как сравнительные исследования, корреляционные исследования или исследования случай-контроль
4	Отчет экспертного комитета или мнение и/или клинический опыт известных специалистов

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

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

Синонимы: артериит Такаясу, болезнь Такаясу, болезнь отсутствия пульса.

Код по МКБ-10

M31.4 Синдром дуги аорты (Такаясу).

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Болезнь встречается во всех странах мира, чаще наблюдается в странах Азии. Заболеваемость колеблется от 1,2 до 6,3 на 1 млн населения. Неспецифическим аортоартериитом болеют преимущественно лица женского пола в возрасте от 11 до 30 лет.

У детей эпидемиологические особенности изучены недостаточно. В большинстве наблюдений первые симптомы болезни появляются в возрасте 8–12 лет, но возможно начало болезни и в дошкольном возрасте. Соотношение между заболевшими мальчиками и девочками в возрасте старше 7 лет сходно с таковым у взрослых и составляет 1:7,5–9. В возрасте до 7 лет девочки и мальчики болеют одинаково часто.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Этиология заболевания не установлена. Среди возможных причин обсуждают роль бактериальной (в частности туберкулеза) и вирусной инфекции, лекарственной непереносимости. Имеются сведения о генетической предрасположенности, что иллюстрируется развитием болезни у однойцевых близнецов и связью с HLA Bw52, Dw12, DR2 и DQw (в японской популяции).

В патогенезе заболевания большое значение отводят аутоиммунным механизмам. В патологический процесс вовлекаются *vasa vasorum*, медиа и адвентиция аорты и крупных кровеносных сосудов в области их устья или проксимальных отделов. При микроскопическом исследовании выявляют мукоидное набухание, фибриноидный некроз, инфильтративно-пролиферативную клеточную реакцию и склероз стенок пораженных отделов сосудистой системы с характерной картиной сегментарного деструктивного, деструктивно-пролиферативного и фибропластического панаортита и панартериита. Деструкция эластического каркаса может привести к формированию аневризм, а тромбозаскулит и деформация просвета сосудов — к артериальной окклюзии, что клинически проявляется ишемическими расстройствами и синдромом асимметрии или отсутствия пульса.

КЛАССИФИКАЦИЯ

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

- I тип — дуга аорты и отходящие от нее артерии.
- IIa тип — восходящий отдел, дуга аорты и ее ветви.
- IIb тип — восходящий отдел, дуга аорты и ее ветви, нисходящий грудной отдел.
- III тип — нисходящий грудной, брюшной отделы аорты и/или почечная артерии.
- IV тип — брюшной отдел аорты и/или почечные артерии.
- V тип — смешанный вариант типов IIb и IV.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиническая симптоматика зависит от локализации поражения сосудов (табл. 3). В клинической картине неспецифического аортоартериита выделяют 2 фазы.

Острая (системная, престенотическая) фаза характеризуется неспецифическими признаками системного воспаления и отсутствием признаков ишемии и окклюзии сосудов. У 65% пациентов аортоартериит дебютирует остро с системными проявлениями. Продолжается от нескольких недель до нескольких месяцев.

Отмечаются субфебрилитет или немотивированные фебрильные «свечи»; потеря массы тела, головные боли, артралгии, миалгии; сыпь (узловатая эритема, гангренозная пиодермия); артрит; миокардит, вызывающий сердечную недостаточность (\pm артериальная гипертензия); или вальвулит с поражением митрального и/или аортального клапана; инфаркт миокарда; артериальная гипертензия; склонность к тромбозам. Возможны узловатая эритема или геморагии на коже.

Хроническая (стенотическая) фаза характеризуется появлением признаков окклюзии сосудов и ишемии. Протекает с обострениями или без них. Развивается частичная компенсация кровотока за счет коллатерального кровообращения.

Отмечается асимметрия или отсутствие пульса и АД; системная гипертензия; аускультативные локальные сосудистые шумы над артериями; сердечная недостаточность; локализованные боли при пальпации пораженных артерий; перемежающаяся хромота; коронарная стенокардия; мезентериальная стенокардия, характеризующаяся болью в животе, диареей на фоне мальабсорбции; рецидивирующие боли за грудиной, связанные с поражением грудного отдела аорты или легочной артерии; легочная гипертензия.

Поражение ЦНС

Является следствием ишемии и артериальной гипертензии. Проявляется головокружением, головной болью; судорогами, транзиторными ишемическими атаками; инсультом.

Поражение органа зрения

Развивается диплопия, нечеткое зрение, амвроз, выпадение полей зрения. При фундоскопии выявляются кровоизлияния в сетчатку, микроаневризмы периферической сетчатки, атрофия зрительного нерва.

Поражение почек

Отмечается почечная гипертензия (стеноз почечной артерии) с поражением клубочков; развитие хронической почечной недостаточности, амилоидоза. Поражение почек может протекать по типу IgA-нефропатии, мембранопролиферативного гломерулонефрита (ГН), серповидного ГН или мезангио-пролиферативного ГН.

ТЕЧЕНИЕ

Течение неспецифического аортоартериита хроническое, с ремиссиями и рецидивами.

Таблица 3. Локализация аортоартериита и клинические синдромы

Локализация патологического процесса	Клинические синдромы
Подключичные, плечевые, бедренные, подколенные артерии	Синдром асимметрии или отсутствия пульса. Патологические сосудистые шумы. Боли при нагрузке в одной или обеих руках или ногах с ощущением усталости и онемения пальцев. Синдром перемежающейся хромоты
Сонные артерии	Головная боль. Ухудшение зрения, ретинопатия. Нарушение мозгового кровообращения Сосудистый шум над сонными артериями. Обмороки, нарушение мозгового кровообращения
Легочные артерии	Легочная гипертензия
Почечные артерии	Почечная гипертензия
Чревная, мезентериальная артерии	Боль в животе, рвота, диарея

ОСЛОЖНЕНИЯ

- Сердечно-сосудистая система: инсульт, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, расслоение аневризмы аорты.
- Хроническая почечная недостаточность.
- Амилоидоз.

ДИАГНОСТИКА

Лабораторные исследования

Клинический анализ крови: умеренная анемия, нейтрофильный лейкоцитоз, тромбоцитоз, увеличение СОЭ (50–70 мм/ч).

Биохимические и иммунологические исследования крови: в острой фазе — повышение концентрации СРБ, положительный результат теста на антитела к кардиолипину; повышение концентраций остаточного азота и калия (в случае почечной недостаточности), повышение уровня трансаминаз, гипоальбуминемия, поликлональная гиперглобулинемия.

Инструментальные исследования

ЭхоКГ, УЗ-доплерография и дуплексное сканирование: выявление аневризм, утолщения стенок сосудов, стенозов, тромбов, нарушений функции сердца, дилатации отделов сердца.

КТ органов грудной и брюшной полости, головы, КТ-ангиография сосудов: изменение размеров органов, плотности паренхимы при нарушении кровотока, сужение сосудов, утолщение стенок сосудов, стенозы, тромбы.

Рентгеноконтрастная ангиография: выявление аневризм, стенозов, тромбов; утолщение стенок сосудов.

КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ

Диагноз неспецифического аortoартериита устанавливается на основании критериев Европейской лиги против ревматизма (EULAR), Международной педиатрической ревматологической организации по клиническим исследованиям (PRINTO) и Европейского общества детских ревматологов (PreS), 2010 (табл. 4).

Дифференциальный диагноз необходимо проводить со следующими заболеваниями:

- острая ревматическая лихорадка;
- СКВ;
- болезнь Шенлейна–Геноха;
- узелковый полиартериит;
- ювенильный идиопатический артрит;
- серонегативные спондилоартриты;
- болезнь Бехчета;
- врожденная патология магистральных сосудов;
- бактериальный эндокардит;
- септицемия;
- туберкулез;
- саркоидоз;
- сифилис;
- ВИЧ;
- боррелиоз;
- бруцеллез;
- синдром Блау.

Таблица 4. Диагностические критерии неспецифического аortoартериита у детей (EULAR/PRINTO/PreS, 2010)

Критерий	Определение
1. Синдром отсутствия пульса	Асимметрия пульса на конечностях, отсутствие пульса на 1 или 2 лучевых или других артериях
2. Несоответствие артериального давления	Разница систолического АД на правой и левой конечности > 10 мм рт.ст.
3. Патологические сосудистые шумы	Грубые шумы, определяемые при аускультации над сонными, подключичными, бедренными артериями, брюшной аортой
4. Синдром артериальной гипертензии	Развитие стойкого повышения АД > 95-го перцентиля по росту
5. Увеличение СОЭ	Стойкое повышение СОЭ > 20 мм/ч или концентрация СРБ выше нормы
<p>Диагноз неспецифического аortoартериита устанавливают при ангиографическом подтверждении патологии аорты: аневризма/дилатация, стенозы, окклюзия или истончение стенки аорты, ее главных ветвей или легочных артерий (при исключении других причин повреждения) в сочетании с 1 из 5 перечисленных критериев</p>	

ПРИМЕРЫ ДИАГНОЗОВ

- **Пример № 1.** Неспецифический аортоартериит, I тип (поражение дуги аорты и левой сонной артерии), острая фаза.
- **Пример № 2.** Неспецифический аортоартериит, IV тип (поражение брюшного отдела аорты и почечных артерий), хроническая фаза. Хроническая почечная недостаточность.

ЛЕЧЕНИЕ

Немедикаментозное лечение

Режим. В периоды обострения заболевания следует ограничивать двигательный режим ребенка. Исключить психоэмоциональные нагрузки, пребывание на солнце.

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

Лечебная физкультура. Лечебную физкультуру проводят в соответствии с индивидуальными возможностями больного.

Медикаментозное лечение

Для индукции ремиссии (3–6 мес) применяют *преднизолон* (уровень доказательности 3, уровень рекомендации C) *per os* в дозе 1–2 мг/кг в сут в течение 4 нед с последующим снижением дозы до 0,3–0,7 мг/кг в сут в течение 6–8 нед.

Прием *преднизолона per os* сочетают с пульс-терапией *метилпреднизолоном* (уровень доказательности 3, уровень рекомендации C) в дозе 20–30 мг/кг на введение в течение 3 последовательных дней в сочетании с *метотрексатом* (уровень доказательности 2B, уровень рекомендации B) в дозе 15 мг/м² (0,5–1 мг/кг) на введение 1 раз в нед или *циклофосфамидом* (уровень доказательности 3, уровень рекомендации C) *per os* в дозе 2,0 мг/кг в сут в течение 2–3 мес или пульс-терапией *циклофосфамидом* (уровень доказательности 3, уровень рекомендации C) в дозе 0,5–0,75 мг/м² на введение 1 раз в 2 нед, или в дозе 500–1000 мг/м² (максимально 1,2 г) на введение 1 раз в мес в течение 6 мес, или в дозе 15 мг/кг (максимально 1 г) на введение 1 раз в 2 нед в течение 6 нед а затем каждые 3 нед. Предпочтительно внутривенное введение *циклофосфамида*.

При рефрактерном течении применяют ежедневный двухобъемный *плазмообмен* (уровень доказательности 3, уровень рекомендации C) в течение 5 или 10 дней, *внутривенный иммуноглобулин* (уровень доказательности 3, уровень рекомендации C) в дозе 2 г/кг на курс, генно-инженерные биологические препараты: *ритуксимаб* (уровень доказательности 3, уровень рекомендации C) внутривенно в дозе 375 мг/м²

на введение в течение 4 последовательных нед или *инфликсимаб* (уровень доказательности 3, уровень рекомендации C) внутривенно в дозе 5 мг/кг на введение 2 раза в мес.

При тяжелых нарушениях кровообращения, некrotических изменениях применяют *аллпростадил* (уровень доказательности 4, уровень рекомендации D). Препарат назначают в суточной дозе 1–20 нг/кг в мин, разделенной на 2 приема. Препарат вводится только через инфузомат со скоростью не менее 50–75 мл/ч в течение не менее 2 ч. Длительность терапии составляет 14 дней, затем доза препарата снижается до 3 нг/кг в час. Инфузии продолжают в течение 3 дней, после чего препарат отменяют. Во избежание развития нежелательных явлений (резкое снижение АД, экстрасистолия, тахи-, брадикардия) введение препарата проводится только при постоянном мониторинге ЭКГ.

Низкомолекулярные гепарины (уровень доказательности 3, уровень рекомендации C) вводят строго подкожно в дозе 65–85 МЕ/кг в сут. В случае необходимости проводят мониторинг противосвертывающей активности низкомолекулярных гепаринов по уровню анти-Ха. Забор образцов крови для этого осуществляют через 3–4 ч после 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 1,0–1,5 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 международного нормализованного отношения (МНО). Рекомендуемый коридор МНО — 2,0–3,0.

Также применяют *ацетилсалициловую кислоту* в дозе 1–2 мг/кг 1 раз в сут или *дипиридамом* в дозе 2,5 мг/кг 2 раза в сут.

Для поддержания ремиссии (от 24 мес до 3 лет) применяют *преднизолон per os* в дозе 0,2–0,3 мг/кг в сут в сочетании с *метотрексатом* (уровень доказательности 2B, уровень рекомендации B) подкожно в дозе 0,3–1,0 мг/кг на введение (максимально 30–40 мг/нед) 1 раз в нед. Для поддержания ремиссии также применяется *азатиоприн* (уровень доказательности 1B, уровень рекомендации A) *per os* в дозе 2–3 мг/кг в сут, реже — *микофенолата мофетил* (уровень доказательности 3, уровень рекомендации C) в дозе 600 мг/м² 2 раза в сут. Также продолжают прием *per os* *ацетилсалициловой кислоты* 1–2 мг/кг 1 раз в сут или *дипиридамола* 2,5 мг/кг 2 раза в сут.

В случае развития серьезного обострения на фоне поддерживающей терапии для индукции ремиссии проводят однократное внутривенное введение *циклофосфамида* в дозе 750–1000 мг/м², если предварительно для индукции ремиссии применялся *циклофосфамид per os*. Лечение *циклофосфамидом*

сочетают с пульс-терапией метилпреднизолоном в дозе 30 мг/кг (максимально 1 г) внутривенно в течение 3 дней и ежедневным двухобъемным плазмобменом (*уровень доказательности 1B, уровень рекомендации A*) в течение 5 или 10 дней.

Также при обострении применяют внутривенный иммуноглобулин человека нормальный, содержащий IgG, в дозе 2 г/кг и ГИБП — ритуксимаб (*уровень доказательности 3, уровень рекомендации C*) или инфликсимаб (*уровень доказательности 3, уровень рекомендации C*).

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

Для профилактики пневмоцистной пневмонии у пациентов с поражением легких, а также у детей, получающих циклофосфамид и ритуксимаб, применяют ко-тримоксазол (*уровень доказательности 4, уровень рекомендации D*) в профилактической дозе 5 мг/кг в сут 1 раз в день.

Дозы иммунодепрессантов, их побочные эффекты представлены в табл. 5.

Хирургическое лечение

Проводят:

- протезирование сосудов;
- шунтирование;
- эндартерэктомия.

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ

1. Всем детям — оформление статуса «ребенок-инвалид».
2. Обучение на дому показано детям, получающим ГИБП.
3. Во время посещения школы не показаны занятия физкультурой в общей группе.
4. Занятия ЛФК в стадии ремиссии болезни со специалистом, знакомым с особенностями патологии. Противопоказаны:
 - вакцинация;
 - введение гамма-глобулина;
 - инсоляция (пребывание на солнце);
 - смена климата;
 - переохлаждение (в том числе купание в водоемах);
 - физические и психические травмы;
 - контакты с домашними животными;
 - лечение иммуномодуляторами.

Обучение больного

Больной и его родители должны знать об основных клинических признаках, характере заболевания, факторах, провоцирующих обострение. Они должны быть детально информированы обо всех достоинствах и побочных эффектах лекарственных средств (ЛС), необходимости регулярного приема препаратов. Следу-

ет инструктировать больных о важности тщательного регулярного мониторинга проводимой терапии. При появлении побочных эффектов пациент должен знать о последовательности своих действий (временной отмене ЛС и обращении к врачу). Необходимо обучение самих пациентов и их родителей навыкам ежедневных тренировок, а также упражнениям лечебной физкультуры.

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 цитофлуориметром 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 противоревматические препараты, иммунодепрессанты и/или ГИБП

До начала лечения всем пациентам — проведение реакции Манту и КТ грудной клетки для исключения туберкулеза.

Таблица 5. Дозы, побочные эффекты иммунодепрессантов. Мониторинг больных

Показатель	Циклофосфамид	Азатиоприн	Микофенолата мофетил	Метотрексат
Доза	<i>Per os</i> : 2–3 мг/кг 1 раз в сут — 2–3 мес Внутривенно: 0,5–1,0 г/м ² — ежемесячно	<i>Per os</i> : 0,5–2,5 мг/кг 1 раз в сут — в течение 1 года и более	<i>Per os</i> : 600 мг/м ² 2 раза в сут	<i>Per os</i> или подкожно: 10–15 мг/м ² 1 раз в нед
Побочные эффекты	Лейкопения Геморрагический цистит Обратимая алопеция Бесплодие Лейкемия, лимфома Переходно-клеточная карцинома мочевого пузыря	Диспепсические явления Гепатотоксичность Сыпь Лейкопения	Миелосупрессия Острая диарея Фиброз легких	Миелотоксичность и интерстициальный пневмонит (риск снижается при приеме фолиевой кислоты) Обратимое повышение АЛТ, АСТ Фиброз печени
Кумулятивная токсическая доза	Не описаны для онкологии 500 мг/кг для азооспермии	Не описаны	Не описаны	Не описаны
Клинический мониторинг	Клинический анализ крови — 1 раз в нед во время терапии (обычно 2–3 мес) Оценка функции почек и печени до начала лечения, затем 1 раз в мес	Клинический анализ крови — 1 раз в нед в течение 1 мес лечения, затем 1 раз в 3 мес	Клинический анализ крови — 1 раз в 2 нед в течение первых 2 мес лечения, затем 1 раз в мес Основные показатели функции печени и почек 1 раз в мес	До лечения: рентгенография или КТ грудной клетки, клинический анализ крови, АЛТ, АСТ Во время лечения: клинический анализ крови, АЛТ, АСТ — 1 раз в 2 нед
Временная отмена и/или снижение дозы	Снизить дозу до 250–300 мг/м ² при почечной или печеночной недостаточности Снижение числа нейтрофилов < 1,5 × 10 ⁹ /л и/или тромбоцитов < 150 × 10 ⁹ /л Гематурия	Снижение числа нейтрофилов < 1,5 × 10 ⁹ /л и/или тромбоцитов < 150 × 10 ⁹ /л	Снижение числа нейтрофилов < 1,5 × 10 ⁹ /л и/или тромбоцитов < 150 × 10 ⁹ /л Значительные побочные эффекты со стороны ЖКТ	Повышение АЛТ, АСТ выше референсных значений Снижение числа нейтрофилов < 1,5 × 10 ⁹ /л и/или тромбоцитов < 150 × 10 ⁹ /л или при их быстром снижении Развитие инфекций Диспепсические явления (тошнота, рвота, диарея)

Во время лечения:

- пациентам, получающим иммунодепрессанты, — проведение реакции Манту и КТ грудной клетки 1 раз в год;
- пациентам, получающим ГИБП, — проведение реакции Манту и КТ грудной клетки 1 раз в 6 месяцев.

Алгоритм действий при выявлении туберкулезной инфекции

При выявлении положительных туберкулиновых проб (реакция Манту: папула > 5 мм):

- направление на консультацию к врачу-фтизиатру для решения вопроса о проведении Диаскинтеста, туберкулиновых проб с разведением, квантиферонового теста и назначении специфической химиотерапии при наличии показаний.

При выявлении активного туберкулезного процесса:

- метотрексат и ГИБП отменить;
- наблюдение у фтизиатра;
- проведение специфической противотуберкулезной химиотерапии;
- консультация по вопросу коррекции противоревматической терапии в ревматологическом отделении, инициировавшем лечение иммунодепрессантом и/или ГИБП.

В случае туберкулезной инфекции без очага:

- ГИБП отменить;
- лечение метотрексатом в стандартной дозе продолжить;
- наблюдение у фтизиатра;
- проведение специфической противотуберкулезной химиотерапии в течение 3 месяцев;
- решение вопроса о возобновлении терапии ГИБП принимается в специализированном ревматологическом стационаре, инициировавшем терапию, после проведения курса специфической химиотерапии и разрешения фтизиатра.

Ведение пациента, получающего инфликсимаб
Перед проведением инфузии инфликсимаба:

- контроль клинического анализа крови: при снижении числа лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов инфузию отложить до нормализации показателей;
- контроль биохимического анализа крови (общий белок, белковые фракции, мочевины, креатинин, билирубин, калий, натрий, ионизированный кальций, АЛТ, АСТ, ГГТ, щелочная фосфатаза): при повышении уровня АЛТ, АСТ, билирубина, креатинина, мочевины инфузию отложить до нормализации показателей.

При развитии аллергических реакций:

- местные инъекционные реакции: терапию продолжить под контролем врача-ревматолога;
- системные аллергические реакции: инфликсимаб отменить.

При появлении в сыворотке крови антинуклеарного фактора и/или антител к ДНК на фоне терапии:

- инфликсимаб отменить.

При острой или обострении хронической инфекции:

- отменить плановое введение инфликсимаба;
- возобновление терапии инфликсимабом не ранее чем через 1 неделю после выздоровления;
- при применении инфликсимаба максимальная длительность перерыва между инфузиями — 12 недель. В случае перерыва более 12 недель инфликсимаб отменить в связи с высоким риском развития анафилактической реакции.

Ведение пациента, получающего ритуксимаб
Всем пациентам при назначении ритуксимаба:

- ко-тримоксазол + триметоприм *per os* в профилактической дозе 5 мг/кг в сут — постоянно на время лечения, а также в течение 1 года после его отмены. Цель — профилактика пневмоцистной инфекции.

В случае появления катаральных явлений, лихорадки и подкашливания:

- отменить плановое введение ритуксимаба;
- КТ легких для исключения острой интерстициальной пневмонии;
- серологическое исследование крови — определение антител к пневмоцистам, хламидиям, микоплазмам, вирусу простого герпеса, 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 острой интерстициальной пневмонии по данным КТ (еще до получения результатов лабораторных исследований):

- отменить плановое введение ритуксимаба;
- ко-тримоксазол + триметоприм внутривенно в дозе 15 мг/кг в сут (по триметоприму) в течение 14–21 дня;
- кларитромицин внутривенно в дозе 15 мг/кг в сут в течение 14–21 дня;
- цефтриаксон внутривенно в дозе 20–80 мг/кг в сут в течение 14 дней.

В случае активной герпетической, ЦМВ, Эпштейна–Барр вирусной инфекции:

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

В случае сепсиса:

- отменить плановое введение ритуксимаба;
- антибактериальные препараты широкого спектра действия внутривенно: цефтриаксон в дозе

20–80 мг/кг в сут + амикацин в дозе 15 мг/кг в сут или нетилмицин в дозе 5–7,5 мг/кг в сут.

При неэффективности:

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

В случае инфекции кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки (целлюлит):

- отменить плановое введение ритуксимаба;
- наблюдение хирургом;
- местная терапия;
- антибактериальные препараты широкого спектра действия (амоксциллин, цефалоспорины 3-го или 4-го поколения внутримышечно или внутривенно).

В случае инфекции мочевыводящих путей:

- отменить плановое введение ритуксимаба;
- бактериологическое исследование мочи;
- антибактериальные препараты;
- уросептики.

При острой или обострении хронической инфекции:

- отменить плановое введение ритуксимаба;
- возобновление терапии не ранее чем через 1 неделю после выздоровления.

В случае тотального снижения сывороточного уровня всех иммуноглобулинов:

- отменить плановое введение ритуксимаба;
- человеческий нормальный внутривенный иммуноглобулин, содержащий IgA, IgG, IgM, внутривенно в дозе 2–8 мл/кг на курс с интервалом 1 месяц. Если не достигается достаточный уровень IgG, или происходит быстрое его понижение, дозу можно увеличить до 16 мл/кг или сократить интервал между инфузиями.

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

- отменить плановое введение ритуксимаба;
- введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (филграстим) подкожно в дозе 5–10 мкг/кг на введение в течение 3–5 дней, при необходимости — дольше, до полной нормализации числа лейкоцитов и нейтрофилов.

В случае фебрильной нейтропении (нейтропения, сопровождаемая лихорадкой):

- отменить плановое введение ритуксимаба;
- введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (филграстим) подкожно в дозе 5–10 мкг/кг на введение в течение 3–5 дней, при необходимости — дольше, до полной нормализации числа лейкоцитов и нейтрофилов;
- цефтриаксон внутривенно в дозе 20–80 мг/кг в сут до восстановления лейкоцитарной формулы и прекращения лихорадки.

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/или иммунодепрессанты

Осмотр врачом-ревматологом — 1 раз в месяц.

Клинический анализ крови (концентрация гемоглобина, число эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ) — 1 раз в 2 недели.

Клинический анализ мочи — 1 раз в 2 недели.

Контроль биохимических показателей (общий белок, белковые фракции, мочевины, креатинин, билирубин, калий, натрий, ионизированный кальций, АЛТ, АСТ, ГГТ, щелочная фосфатаза) — 1 раз в 2 недели.

Контроль иммунологических показателей (СРБ; по показаниям — IgA, IgM, IgG, АНФ) — 1 раз в 3 месяца.

ЭКГ — 1 раз в 3 месяца.

УЗИ брюшной полости, сердца, почек — 1 раз в 6 месяцев.

Плановая госпитализация в ревматологическое отделение — 2 раза в год для проведения полного обследования и коррекции терапии.

Внеплановая госпитализация — в случае обострения заболевания.

Алгоритм действий при изменении лабораторных показателей

В случае снижения числа лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов ниже нормы:

- иммунодепрессанты отменить на 5–7 дней;
- После контрольного анализа крови через 5–7 дней:
 - при нормализации показателей возобновить прием препарата;
 - при сохраняющихся изменениях — консультация ревматолога, при необходимости госпитализация.

При повышении уровня мочевины, креатинина, АЛТ, АСТ, ГГТ, билирубина выше нормы:

- иммунодепрессанты отменить на 5–7 дней;
- после контрольного анализа крови через 5–7 дней:
 - при нормализации показателей возобновить прием препарата;
 - при сохраняющихся изменениях — консультация ревматолога, при необходимости госпитализация.

Ведение пациента, получающего инфликсимаб

Осмотр врачом-ревматологом — 1 раз в месяц.

Клинический анализ крови (концентрация гемоглобина, число эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ) — 1 раз в 2 недели.

Контроль биохимических показателей (мочевина, креатинин, билирубин, АЛТ, АСТ) — 1 раз в 2 недели.

Контроль иммунологических показателей (СРБ, РФ) — 1 раз в 3 месяца; АНФ, антитела к двуспиральной ДНК — 1 раз в 6 месяцев.

ЭКГ — 1 раз в 3 месяца.

УЗИ брюшной полости, сердца, почек — 1 раз в 6 месяцев.

Плановая госпитализация в ревматологическое отделение — 2 раза в год для проведения полного обследования и коррекции терапии.

Внеплановая госпитализация — в случае обострения болезни.

Алгоритм действий при изменении лабораторных показателей, появлении симптомов респираторной инфекции, лихорадки, аллергических реакций

При снижении числа лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов ниже нормы:

- пропустить плановый прием иммунодепрессантов и инфликсимаба;
- после контрольного анализа крови через 5–7 дней: — при нормализации показателей возобновить применение препаратов;
- при сохраняющихся изменениях — консультация ревматолога, при необходимости госпитализация.

При повышении уровня мочевины, креатинина, АЛТ, АСТ, билирубина выше нормы:

- пропустить плановый прием иммунодепрессантов и инфликсимаба;
- консультация в специализированном ревматологическом отделении, инициировавшем терапию инфликсимабом;
- возобновление введения препаратов после нормализации биохимических показателей.

При острой или обострении хронической инфекции:

- пропустить плановый прием иммунодепрессантов и инфликсимаба;
- возобновление терапии не ранее чем через 1 неделю после выздоровления.

При развитии аллергических реакций на инъекции (инфузии) ингибиторов ФНО- α или абатацепта:

- местные инъекционные реакции: терапию продолжить под контролем врача-ревматолога;
- системные аллергические реакции: инфликсимаб отменить.

Ведение пациента, получающего ритуксимаб

Осмотр врачом-ревматологом — 1 раз в 2 недели.

Клинический анализ крови (концентрация гемоглобина, число эритроцитов, тромбоцитов, лейко-

цитов, лейкоцитарная формула, СОЭ) — 1 раз в 2 недели.

Клинический анализ мочи — 1 раз в 2 недели.

Контроль биохимических показателей (общий белок, белковые фракции, мочевины, креатинин, билирубин, калий, натрий, ионизированный кальций, АЛТ, АСТ, ГГТ, щелочная фосфатаза) — 1 раз в 2 недели;

Контроль иммунологических показателей (IgA, IgM, IgG, СРБ, РФ, АНФ) — 1 раз в 3 месяца.

ЭКГ — 1 раз в 3 месяца.

УЗИ брюшной полости, сердца, почек — 1 раз в 6 месяцев.

Плановая госпитализация в ревматологическое отделение — 2 раза в год для проведения полного обследования и коррекции терапии.

Внеплановая госпитализация — в случае обострения болезни.

Алгоритм действий при изменении лабораторных показателей, появлении симптомов респираторной инфекции, лихорадки

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

- пропустить плановый прием иммунодепрессантов;
- консультация в специализированном ревматологическом отделении, инициировавшем терапию ритуксимабом;
- введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (филграстим) подкожно в дозе 5–10 мкг/кг на введение в течение 3–5 дней, при необходимости — дольше, до полной нормализации числа лейкоцитов и нейтрофилов.

В случае фебрильной нейтропении (нейтропения, сопровождаемая лихорадкой):

- пропустить плановый прием иммунодепрессантов;
- введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (филграстим) подкожно в дозе 5–10 мкг/кг на введение 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 в дозе 50–100 мг/кг в сут внутримышечно или внутривенно);
- срочная госпитализация в детское ревматологическое отделение федерального центра, инициировавшего терапию ритуксимабом.

При повышении уровня мочевины, креатинина, АЛТ, АСТ, ГГТ, билирубина выше нормы:

- пропустить плановый прием иммунодепрессантов;
- консультация в специализированном ревматологическом отделении, инициировавшем терапию ритуксимабом;
- возобновление приема иммунодепрессантов после нормализации показателей.

В случае катаральных явлений, лихорадки:

- пропустить плановый прием иммунодепрессантов;

- консультация в специализированном ревматологическом отделении, инициировавшем терапию ритуксимабом;
- КТ легких для исключения интерстициальной (атипичной) пневмонии (на раннем этапе протекает, как правило, бессимптомно, с последующим развитием дыхательной недостаточности);
- назначение ко-тримоксазола + триметоприм в дозе 15 мг/кг в сут, кларитромицина в дозе 15 мг/кг в сут, цефтриаксона в дозе 50–100 мг/кг в сут внутримышечно или внутривенно;
- срочная госпитализация в детское ревматологическое отделение федерального центра, инициировавшего терапию ритуксимабом.

ПОКАЗАНИЯ К ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИМ КОНСУЛЬТАЦИЯМ

- Оценка показаний для госпитализации пациента в ревматологическое отделение федерального центра.
- Консультация тяжелых пациентов для решения вопроса о необходимости и безопасности транспортировки больного в федеральный центр.
- Консультация пациентов без установленного диагноза с подозрением на неспецифический аортоартериит.
- Консультация нетранспортабельных больных для решения вопроса о диагностике и лечении.
- Консультация для решения вопроса об инициации терапии ГИБП при неэффективности терапии иммунодепрессантами в течение 3 месяцев.
- Консультация для решения вопроса о переключении на другой ГИБП при неэффективности терапии ГИБП в течение 3 месяцев.
- Коррекция терапии при непереносимости противоревматических препаратов.
- Консультация больных, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи.

ПРОФИЛАКТИКА

Первичная профилактика не разработана, поскольку этиология 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 психоэмоциональных 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 (использование солнцезащитных кремов, ношение одежды, максимально закрывающей кожу, головных уборов с полями, отказ от поездок в регионы с высоким уровнем инсоляции);
- исключение применения УФО;
- введение гамма-глобулина осуществляется только при абсолютных показаниях.

ИСХОДЫ И ПРОГНОЗ

Между первыми симптомами заболевания и установлением диагноза, как правило, проходит около 18 месяцев, а в ряде случаев и больше. В этот период прогрессирует поражение артерий, что влияет на прогноз. У большинства пациентов с течением времени появляются новые очаги поражения. Воспалительные изменения в сосудах персистируют даже при констатации клинической ремиссии. У 25% пациентов развивается недостаточность аортального клапана и застойная сердечная недостаточность, у 40% — перемежающаяся хромота сосудистого генеза.

На терапию кортикостероидами отвечают 60% больных, у 40% пациентов на фоне отмены ГК развивается обострение. Маркерами неблагоприятного прогноза являются выраженная аортальная регургитация, значительная гипертензия, сердечная недостаточность, аневризмы.

Смертность при длительном наблюдении составляет 10–30%. Основные причины — застойная сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, разрыв аневризм, почечная недостаточность.

СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бокерия ЛА, Покровский АВ, Сокуренок ГЮ. и др. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий. Российский согласительный документ. Москва. 2013. 72 с.
2. Детская ревматология. Атлас. Изд. 2-е перераб. и доп. Под ред. АА Баранова, ЕИ Алексеевой. Москва: ПедиатрЪ. 2015. С. 66–69.
3. Лыскина ГА. Системные васкулиты. В кн.: Рациональная фармакотерапия детских заболеваний. Под ред.

- АА Баранова, НН Володина, ГА Самсыгиной. М.: *Литтерра*. 2007. С. 842–871.
4. Покровский АВ, Зотиков АЕ, Юдин ВИ. Неспецифический аортоартериит (болезнь Такаясу). М.: *ИРСИС*. 2002.
 5. Смитиенко ИО. Клинические варианты органных поражений, оценка активности и прогноза артериита Такаясу. Автореф. дис. ...канд. мед. наук. М. 2010. 22 с.
 6. Forsey J, Dhandayuthapani G, Hamilton M. et al. Takayasu arteritis: key clinical factors for early diagnosis. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2011;96:176–82.
 7. Hedna VS, Patel A, Bidari S, Elder M, Hoh BL, Yachnis A, Waters MF. Takayasu's Arteritis: is it a reversible disease? Case report and literature review. *Surg Neurol Int*. 2012;3:132.
 8. Henes JC, Mueller M, Pfannenberger C, Kanz L, Koetter I. Cyclophosphamide for large vessel vasculitis: Assessment of response by PET/CT. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(Suppl.64):S43–8.
 9. Johnston SL, Rock RJ, Gompels MM. Takayasu arteritis: a review. *J Clin Pathol*. 2002;55(7):481–486 (PMID: 12101189).
 10. Mason JC. Takayasu arteritis: advances in diagnosis and management. *Nature Reviews Rheumatology*. 2010;6:407–416.
 11. Mukhtyar C. et al. EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:318–323.
 12. Perera AH, Mason JC, Wolfe JH. Takayasu Arteritis: Criteria for Surgical Intervention Should Not Be Ignored. *Int J Vasc Med*. 2013;2013:8.
 13. Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB. et al. Textbook of pediatric rheumatology. 5th edn. *Elsevier Saunders, Philadelphia*. 2016.
 14. Sadurska E, Jawniak R, Majewski M, Czekajska-Chehab E. Takayasu arteritis as a cause of arterial hypertension. Case report and literature review. *Eur J Pediatr*. 2012;171:863–869.
 15. Soto ME, Melendez-Ramirez G, Kimura-Hayama E. et al. Coronary CT angiography in Takayasu arteritis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4(9):958–966.
 16. Vidhate M, Garg RK, Yadav R, Kohli N, Naphade P, Anuradha HK. An unusual case of Takayasu's arteritis: Evaluation by CT angiography. *Ann Indian Acad Neurol*. 2011;14(4):304–306.

УЗЕЛКОВЫЙ ПОЛИАРТЕРИИТ И РОДСТВЕННЫЕ СОСТОЯНИЯ

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 метаанализов.
- 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 просили 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 просили 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

Для подтверждения уровня доказательности и силы рекомендаций использовались следующие критерии (табл. 1, 2).

Таблица 1. Уровни доказательств в соответствии с международными критериями

Категория	Доказательства
1A	Метаанализ 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 квазиэкспериментальное исследование
3	Описательные исследования, такие как сравнительные исследования, корреляционные исследования или исследования случай-контроль
4	Отчет экспертного комитета или мнение и/или клинический опыт известных специалистов

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 лежит 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. 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 пора-*

жением внутренних органов, узелковый полиартериит с преимущественным поражением периферических сосудов, узелковый полиартериит с ведущим тромбангиотическим синдромом.

Код по 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 становятся 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 неповрежденные участки сосудов, что дает образования типа узелков.

Капилляры эпидермиса расширяются, развиваются отек их стенок, набухание эндотелиальный клеток и частичная закупорка просвета кровеносных сосудов, что приводит к образованию ливеда.

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

Кожные проявления могут протекать по типу геморрагической сыпи, а также высыпаний, характерных для тромбоцитопенической пурпуры или мультиформной эритемы.

Типичными поражениями кожи при узелковом полиартериите являются:

- ливедо — состояние кожи, характеризующееся ее неравномерной синюшной окраской за счет сетчатого или древовидного рисунка просвечивающих кровеносных сосудов, находящихся в состоянии пассивной гиперемии;
- 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 кровоиз-

лияния 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:

Кровотечения из верхних и нижних отделов ЖКТ.

Перфорация кишечника.

Панкреатит.

Поражение центральной и периферической нервной системы

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

Другие проявления

Ишемические боли в сердце, яичках, разрывы аневризм.

ТЕЧЕНИЕ

Выделяют следующие варианты течения:

- **острое** — характеризуется коротким начальным периодом и быстрым распространением пораженных сосудов;
- **подострое** — с постепенным началом, 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 концентрации СРБ, циркулирующих иммунных

комплексов и/или криоглобулинов, редко — выявление серологических маркеров хронической HBV-инфекции.

ANCA не играют ведущую роль в развитии узелкового полиартериита, но у некоторых детей они могут выявляться. Наличие цитоплазматических ANCA (с-ANCA) с антителами к лизосомальной протеиназе 3 (PR-3) являются показанием для исключения гранулематоза Вегенера, наличие перинуклеарных ANCA (р-ANCA) с антителами к миелопероксидазе (MPO) — микроскопического полиангиита.

Инструментальные методы исследования

Биопсия тканей: наиболее информативно проведение биопсии кожи и/или мышц. Характерные гистологические признаки: фибриноидный некроз стенок артерий среднего и малого калибра с выраженным воспалением в периваскулярной области.

Катетерселективная висцеральная цифровая субтракционная ангиография: выявляются аневризмы, сегментарное сужение артерий с обеднением периферического сосудистого дерева. Лечение ГК до установления диагноза нивелирует данные ангиографии и может привести к ложноотрицательным результатам.

Компьютерная и магнитно-резонансная томография: неинвазивная ангиография менее чувстви-

тельна, чем катетерная. МРТ-ангиография информативна для выявления больших интра- и экстракренальных аневризм и стенозов, окклюзии основных почечных артерий, областей ишемии и инфарктов.

ЭхоКГ: 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 (табл. 3).

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;

Таблица 3. Диагностические критерии узелкового полиартериита у детей (EULAR/PRINTO/PreS, 2010)

Критерии	Определение
Обязательные	
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
Дополнительные	
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-го перцентиля
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	

- гепатит В и С;
- ЦМВ;
- Эпштейна–Барр вирусная инфекция;
- парвовирусная инфекция В19;
- лимфопролиферативные заболевания;
- гемабластозы;
- болезнь Бехчета.

ПРИМЕРЫ ДИАГНОЗОВ

- **Пример № 1.** Узелковый полиартериит, подострое течение (артериальная гипертензия 2-й ст., 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. Исключить психоэмоциональные нагрузки, пребывание на солнце.

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

Лечебная физкультура. Лечебную физкультуру проводят в соответствии с индивидуальными возможностями больного.

Медикаментозное лечение

Для индукции ремиссии (3–6 мес) применяют *преднизолон* (уровень доказательности 1В, уровень рекомендации А) *per os* в дозе 1–2 мг/кг в сут в течение 4 нед с последующим снижением дозы до 0,3–0,7 мг/кг в сут в течение 6–8 нед. Пероральный прием преднизолона сочетают с пульс-терапией *метилпреднизолоном* (уровень доказательности 3, уровень рекомендации С) в дозе 20–30 мг/кг на введение в течение 3 последовательных дней и *циклофосфамидом* (уровень доказательности 1В, уровень рекомендации А) *per os* в дозе 2,0 мг/кг в сут в течение 2–3 мес или *пульс-терапией циклофосфамидом* (уровень доказательности 1В, уровень рекомендации А) внутривенно в дозе 0,5–0,75 мг/м² на введение 1 раз в 2 нед, или 500–1000 мг/м² на введение (максимально 1,2 г) 1 раз в мес в течение 6 мес, или в дозе 15 мг/кг (максимально 1 г) введение 1 раз в 2 нед в течение 6 нед, а затем 1 раз каждые 3 нед. Предпочтительно внутривенное введение циклофосфамида.

В случае рефрактерного течения применяют ежедневный двухобъемный *плазмообмен* (уровень доказательности 1В, уровень рекомендации А) в течение 5 или 10 дней, внутривенный иммуноглобулин

в дозе 2 г/кг на курс и генно-инженерные биологические препараты: *ритуксимаб* (D) внутривенно в дозе 375 мг/м² на введение в течение 4 последовательных нед или *инфликсимаб* (D) внутривенно в дозе 5 мг/кг на введение 2 раза в мес. Предпочтительно применять ритуксимаб, ингибиторы ФНО-α менее эффективны.

При поверхностных и глубоких некрозах, а также гангренах применяют *аллпростадил* (D) в суточной дозе 1–20 нг/кг в час, разделенной на 2 приема. Препарат вводится только через инфузомат со скоростью не менее 50–75 мл/ч в течение не менее 2 ч. Длительность терапии составляет 14 дней, затем доза препарата снижается до 3 нг/кг/час. Инфузии продолжают в течение 3 дней, после чего препарат отменяют. Во избежание развития нежелательных явлений (резкое снижение АД, экстрасистолия, тахи-, брадикардия) введение препарата проводится только при постоянном мониторинге ЭКГ.

Также используются *низкомолекулярные гепарины* (уровень доказательности 4, уровень рекомендации D) строго подкожно в дозе 65–85 МЕ/кг в сут. В случае необходимости проводят мониторинг противосвертывающей активности низкомолекулярных гепаринов по уровню анти-Ха. Забор образцов крови для этого осуществляют через 3–4 ч после 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 — 1,0–1,5 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 международного нормализованного отношения (МНО). Рекомендуемый коридор МНО — 2,0–3,0.

Также применяют *ацетилсалициловую кислоту* в дозе 1–2 мг/кг 1 раз в сут или *дипиридамол* в дозе 2,5 мг/кг 2 раза в сут.

Для поддержания ремиссии (от 18 мес до 3 лет) применяют преднизолон *per os* в дозе 0,2–0,3 мг/кг в сут в сочетании с азатиоприном (уровень доказательности 1В, уровень рекомендации А) *per os* в дозе 2–3 мг/кг в сут. 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 внутривенного введения. Для поддержания ремиссии также можно использовать метотрексат (уровень доказательности 2В, уровень рекомендации В) подкожно в дозе 0,3–1 мг/кг на введение (максимально 30–40 мг/нед) 1 раз в нед или *циклоспорин* (уровень доказательности 4, уровень рекомендации D) в дозе 3–5 мг/кг в сут разделенной на 2 приема, или *микофенолата мофетил* (уровень

доказательности 3, уровень рекомендации С) в дозе 600 мг/м² 2 раза в сут. Также продолжают прием *per os* ацетилсалициловой кислоты 1–2 мг/кг 1 раз в сут или дипиридамола 2,5 мг/кг 2 раза в сут.

В случае развития серьезного обострения на фоне поддерживающей терапии проводят однократное внутривенное 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 внутривенно в дозе 30 мг/кг на введение (максимально 1 г) в течение 3 дней и ежедневным двухобъемным плазмообменом в течение 5 или 10 дней.

Также при обострении применяют внутривенный иммуноглобулин человека нормальный, содержащий IgG, в дозе 2 г/кг на курс и ГИБП: *ритуксимаб* (уровень доказательности 3, уровень рекомендации С) или *инфликсимаб* (уровень доказательности 3, уровень рекомендации С). Предпочтительнее применение ритуксимаба.

При развитии легких обострений и нестойкой ремиссии целесообразно переключение на препараты второй линии: *микофенолата мофетил* (уровень доказательности 3, уровень рекомендации С), *цикло-спорин* (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* (4D) в профилактической дозе 5 мг/кг в сут 1 раз в день.

Дозы иммунодепрессантов, их побочные эффекты представлены в табл. 4.

Хирургическое лечение

Проводят:

- протезирование сосудов;
- шунтирование;
- трансплантацию почек.

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ

1. Всем детям — оформление статуса «ребенок-инвалид».
2. Обучение на дому показано детям, получающим ГИБП.
3. Во время посещения школы не показаны занятия физкультурой в общей группе.
4. Занятия ЛФК в стадии ремиссии болезни со специалистом, знакомым с особенностями патологии.

Противопоказаны:

- вакцинация;
- введение гамма-глобулина;
- инсоляция (пребывание на солнце);
- смена климата;

- переохлаждение (в том числе купание в водоемах);
- физические и психические травмы;
- контакты с домашними животными;
- лечение иммуномодуляторами.

Обучение больного

Больной и его родители должны знать об основных клинических признаках, характере заболевания, факторах, провоцирующих обострение. Они должны быть детально информированы обо всех достоинствах и побочных эффектах лекарственных средств (ЛС), необходимости регулярного приема препаратов. Следует инструктировать больных о важности тщательного регулярного мониторинга проводимой терапии. При появлении побочных эффектов пациент должен знать о последовательности своих действий (временной отмене ЛС и обращении к врачу). Необходимо обучение самих пациентов и их родителей навыкам ежедневных тренировок, а также упражнениям лечебной физкультуры.

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 цитофлуориметром 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;

Таблица 4. Дозы, побочные эффекты иммунодепрессантов. Мониторинг больных

Показатель	Циклофосфамид	Азатиоприн	Микофенолата мофетил	Циклоспорин	Метотрексат
Доза	<i>Per os</i> : 2–3 мг/кг 1 раз в сут — 2–3 мес Внутривенно: 0,5–1,0 г/м ² — ежемесячно	<i>Per os</i> : 0,5–2,5 мг/кг 1 раз в сут — в течение 1 года и более	<i>Per os</i> : 600 мг/м ² 2 раза в сут	<i>Per os</i> : 3–5 мг/кг в сут, разделенные на 2 приема	<i>Per os</i> или подкожно: 10–15 мг/м ² 1 раз в нед
Побочные эффекты	Лейкопения Геморрагический цистит Обратимая алопеция Бесплодие Лейкемия, лимфома Переходно-клеточная карцинома мочевого пузыря	Диспепсические явления Гепатотоксичность Сыпь Лейкопения	Миелосупрессия Острая диарея Фиброз легких	Нарушение функции почек Артериальная гипертензия Гепатотоксичность Тремор Гиперплазия десен Гипертрихоз Лимфома	Миелотоксичность и интерстициальный пневмонит (риск снижается при приеме фолиевой кислоты) Обратимое повышение АЛТ, АСТ Фиброз печени
Кумулятивная токсическая доза	Не описаны для онкологии 500 мг/кг для азооспермии	Не описаны	Не описаны	Не описаны	Не описаны
Клинический мониторинг	Клинический анализ крови — 1 раз в нед во время терапии (обычно 2–3 мес) Оценка функции почек и печени до начала лечения, затем 1 раз в мес	Клинический анализ крови — 1 раз в нед в течение 1 мес лечения, затем 1 раз в 3 мес	Клинический анализ крови — 1 раз в 2 нед в течение первых 2 мес лечения, затем 1 раз в мес Основные показатели функции печени и почек 1 раз в мес	АД — 1 раз в нед Основные показатели функции печени и почек (с расчетом скорости клубочковой фильтрации) — до начала лечения и 1 раз в мес Биопсия почки каждые 3 года	До лечения: рентгенография или КТ грудной клетки, клинический анализ крови, АЛТ, АСТ Во время лечения: клинический анализ крови, АЛТ, АСТ — 1 раз в 2 нед
Временная отмена и/или снижение дозы	Снизить дозу до 250–300 мг/м ² при почечной или печеночной недостаточности Снижение числа нейтрофилов < 1,5 × 10 ⁹ /л и/или тромбоцитов < 150 × 10 ⁹ /л Гематурия	Снижение числа нейтрофилов < 1,5 × 10 ⁹ /л и/или тромбоцитов < 150 × 10 ⁹ /л	Снижение числа нейтрофилов < 1,5 × 10 ⁹ /л и/или тромбоцитов < 150 × 10 ⁹ /л Значительные побочные эффекты со стороны ЖКТ	Повышение АЛТ, АСТ, креатинина, мочевины выше референсных значений Снижение числа нейтрофилов < 1,5 × 10 ⁹ /л и/или тромбоцитов < 150 × 10 ⁹ /л	Повышение АЛТ, АСТ выше референсных значений Снижение числа нейтрофилов < 1,5 × 10 ⁹ /л и/или тромбоцитов < 150 × 10 ⁹ /л или при их быстром снижении Развитие инфекций Диспепсические явления (тошнота, рвота, диарея)

- 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 противоревматические препараты, иммунодепрессанты и/или ГИБП

До начала лечения всем пациентам — проведение реакции Манту и КТ грудной клетки для исключения туберкулеза.

Во время лечения:

- **пациентам, получающим иммунодепрессанты**, — проведение реакции Манту и КТ грудной клетки 1 раз в год;
- **пациентам, получающим ГИБП**, — проведение реакции Манту и КТ грудной клетки 1 раз в 6 месяцев.

Алгоритм действий при выявлении туберкулезной инфекции

При выявлении положительных туберкулиновых проб (реакция Манту: папула > 5 мм):

- направление на консультацию к врачу-фтизиатру для решения вопроса о проведении Диаскинтеста, туберкулиновых проб с разведением, квантиферонового теста и назначении специфической химиотерапии при наличии показаний.

При выявлении активного туберкулезного процесса:

- метотрексат и ГИБП отменить;
- наблюдение у фтизиатра;
- проведение специфической противотуберкулезной химиотерапии;
- консультация по вопросу коррекции противоревматической терапии в ревматологическом отделении, инициировавшем лечение иммунодепрессантом и/или ГИБП.

В случае туберкулезной инфекции без очага:

- ГИБП отменить;
- лечение метотрексатом в стандартной дозе продолжить;
- наблюдение у фтизиатра;
- проведение специфической противотуберкулезной химиотерапии в течение 3 месяцев;
- решение вопроса о возобновлении терапии ГИБП принимается в специализированном ревматологическом стационаре, инициировавшем терапию, после проведения курса специфической химиотерапии и разрешения фтизиатра.

Ведение пациента, получающего ритуксимаб

Всем пациентам при назначении ритуксимаба:

- ко-тримоксазол + триметоприм *per os* в профилактической дозе 5 мг/кг в сут — постоянно на время

лечения, а также в течение 1 года после его отмены. Цель — профилактика пневмоцистной инфекции.

В случае появления катаральных явлений, лихорадки и подкашливания:

- отменить плановое введение ритуксимаба;
- КТ легких для исключения острой интерстициальной пневмонии;
- серологическое исследование крови — определение антител к пневмоцистам, хламидиям, микоплазмам, вирусу простого герпеса, 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 острой интерстициальной пневмонии по данным КТ (еще до получения результатов лабораторных исследований):

- отменить плановое введение ритуксимаба;
- ко-тримоксазол + триметоприм внутривенно в дозе 15 мг/кг в сут (по триметоприму) в течение 14–21 дня;
- кларитромицин внутривенно в дозе 15 мг/кг в сут в течение 14–21 дня;
- цефтриаксон внутривенно в дозе 20–80 мг/кг в сут в течение 14 дней.

В случае активной герпетической, ЦМВ, Эпштейна–Барр вирусной инфекции:

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

В случае сепсиса:

- отменить плановое введение ритуксимаба;
- антибактериальные препараты широкого спектра действия внутривенно: цефтриаксон в дозе 20–80 мг/кг в сут + амикацин в дозе 15 мг/кг в сут или нетилмицин в дозе 5–7,5 мг/кг в сут.

При неэффективности:

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

В случае инфекции кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки (целлюлит):

- отменить плановое введение ритуксимаба;
- наблюдение хирурга;

- местная терапия;
- антибактериальные препараты широкого спектра действия (амоксициллин, цефалоспорины 3-го или 4-го поколения внутримышечно или внутривенно).

В случае инфекции мочевыводящих путей:

- отменить плановое введение ритуксимаба;
- бактериологическое исследование мочи;
- антибактериальные препараты;
- уросептики.

При острой или обострении хронической инфекции:

- отменить плановое введение ритуксимаба;
- возобновление терапии не ранее чем через 1 неделю после выздоровления.

В случае тотального снижения сывороточного уровня всех иммуноглобулинов:

- отменить плановое введение ритуксимаба;
- человеческий нормальный внутривенный иммуноглобулин, содержащий IgA, IgG, IgM, внутривенно в дозе 2–8 мл/кг на курс с интервалом 1 месяц. Если не достигается достаточный уровень IgG, или происходит быстрое его понижение, дозу можно увеличить до 16 мл/кг или сократить интервал между инфузиями.

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

- отменить плановое введение ритуксимаба;
- введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (филграстим) подкожно в дозе 5–10 мкг/кг на введение в течение 3–5 дней, при необходимости — дольше, до полной нормализации числа лейкоцитов и нейтрофилов.

В случае фебрильной нейтропении (нейтропения, сопровождаемая лихорадкой):

- отменить плановое введение ритуксимаба;
- введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (филграстим) подкожно в дозе 5–10 мкг/кг на введение в течение 3–5 дней, при необходимости — дольше, до полной нормализации числа лейкоцитов и нейтрофилов;
- цефтриаксон внутривенно в дозе 20–80 мг/кг в сут до восстановления лейкоцитарной формулы и прекращения лихорадки.

Ведение пациента, получающего инфликсимаб

Перед проведением инфузии инфликсимаба:

- контроль клинического анализа крови: при снижении числа лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов инфузию отложить до нормализации показателей;
- контроль биохимического анализа крови (общий белок, белковые фракции, мочевины, креатинин, билирубин, калий, натрий, ионизированный кальций, АЛТ, АСТ, ГГТ, щелочная фосфатаза): при повышении уровня АЛТ, АСТ, билирубина, креатинина, мочевины инфузию отложить до нормализации показателей.

При развитии аллергических реакций:

- местные инъекционные реакции: терапию продолжить под контролем врача-ревматолога;
- системные аллергические реакции: инфликсимаб отменить.

При появлении в сыворотке крови антинуклеарного фактора и/или антител к ДНК на фоне терапии:

- инфликсимаб отменить.

При острой или обострении хронической инфекции:

- отменить плановое введение инфликсимаба;
- возобновление терапии инфликсимабом не ранее чем через 1 неделю после выздоровления;
- при применении инфликсимаба максимальная длительность перерыва между инфузиями — 12 недель. В случае перерыва более 12 недель инфликсимаб отменить в связи с высоким риском развития анафилактической реакции.

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/или иммунодепрессанты

Осмотр врачом-ревматологом — 1 раз в месяц.

Клинический анализ крови (концентрация гемоглобина, число эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ) — 1 раз в 2 недели.

Клинический анализ мочи — 1 раз в 2 недели.

Контроль биохимических показателей (общий белок, белковые фракции, мочевины, креатинин, билирубин, калий, натрий, ионизированный кальций, АЛТ, АСТ, ГГТ, щелочной фосфатазы) — 1 раз в 2 недели.

Контроль иммунологических показателей (СРБ; по показаниям — IgA, IgM, IgG, АНФ) — 1 раз в 3 месяца.

ЭКГ — 1 раз в 3 месяца.

УЗИ брюшной полости, сердца, почек — 1 раз в 6 месяцев.

Плановая госпитализация в ревматологическое отделение — 2 раза в год для проведения полного обследования и коррекции терапии.

Внеплановая госпитализация — в случае обострения заболевания.

Алгоритм действий при изменении лабораторных показателей

В случае снижения числа лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов ниже нормы:

- иммунодепрессанты отменить на 5–7 дней;
- После контрольного анализа крови через 5–7 дней:
 - при нормализации показателей возобновить прием препарата;
 - при сохраняющихся изменениях — консультация ревматолога, при необходимости госпитализация.

При повышении уровня мочевины, креатинина, АЛТ, АСТ, ГГТ, билирубина выше нормы:

- иммунодепрессанты отменить на 5–7 дней;
- после контрольного анализа крови через 5–7 дней:
 - при нормализации показателей возобновить прием препарата;
 - при сохраняющихся изменениях — консультация ревматолога, при необходимости госпитализация.

Ведение пациента, получающего ритуксимаб

Осмотр врачом-ревматологом — 1 раз в 2 недели.

Клинический анализ крови (концентрация гемоглобина, число эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ) — 1 раз в 2 недели.

Клинический анализ мочи — 1 раз в 2 недели.

Контроль биохимических показателей (общий белок, белковые фракции, мочевина, креатинин, билирубин, калий, натрий, ионизированный кальций, АЛТ, АСТ, ГГТ, щелочная фосфатаза) — 1 раз в 2 недели.

Контроль иммунологических показателей (IgA, IgM, IgG, СРБ, РФ, АНФ) — 1 раз в 3 месяца.

ЭКГ — 1 раз в 3 месяца.

УЗИ брюшной полости, сердца, почек — 1 раз в 6 месяцев.

Плановая госпитализация в ревматологическое отделение — 2 раза в год для проведения полного обследования и коррекции терапии.

Внеплановая госпитализация — в случае обострения болезни.

Алгоритм действий при изменении лабораторных показателей, появлении симптомов респираторной инфекции, лихорадки

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

- пропустить плановый прием иммунодепрессантов;
- консультация в специализированном ревматологическом отделении, инициировавшем терапию ритуксимабом;
- введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (филграстим) подкожно в дозе 5–10 мкг/кг на введение в течение 3–5 дней, при необходимости — дольше, до полной нормализации числа лейкоцитов и нейтрофилов.

В случае фебрильной нейтропении (нейтропения, сопровождаемая лихорадкой):

- пропустить плановый прием иммунодепрессантов;
- введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (филграстим) подкожно в дозе 5–10 мкг/кг на введение 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 в дозе 50–100 мг/кг в сут внутримышечно или внутривенно);
- срочная госпитализация в детское ревматологическое отделение федерального центра, инициировавшего терапию ритуксимабом.

При повышении уровня мочевины, креатинина, АЛТ, АСТ, ГГТ, билирубина выше нормы:

- пропустить плановый прием иммунодепрессантов;
- консультация в специализированном ревматологическом отделении, инициировавшем терапию ритуксимабом;
- возобновление приема иммунодепрессантов после нормализации показателей.

В случае катаральных явлений, лихорадки:

- пропустить плановый прием иммунодепрессантов;
- консультация в специализированном ревматологическом отделении, инициировавшем терапию ритуксимабом;
- КТ легких для исключения интерстициальной (атипичной) пневмонии (на раннем этапе протекает, как правило, бессимптомно, с последующим развитием дыхательной недостаточности);
- назначение ко-тримоксазола + триметоприма в дозе 15 мг/кг в сут, кларитромицина в дозе 15 мг/кг в сут, цефтриаксона в дозе 50–100 мг/кг в сут внутримышечно или внутривенно;
- срочная госпитализация в детское ревматологическое отделение федерального центра, инициировавшего терапию ритуксимабом.

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 недели.

Контроль биохимических показателей (мочевина, креатинин, билирубин, АЛТ, АСТ) — 1 раз в 2 недели.

Контроль иммунологических показателей (СРБ, РФ) — 1 раз в 3 месяца; АНФ, антитела к двуспиральной ДНК — 1 раз в 6 месяцев.

ЭКГ — 1 раз в 3 месяца.

УЗИ брюшной полости, сердца, почек — 1 раз в 6 месяцев.

Плановая госпитализация в ревматологическое отделение — 2 раза в год для проведения полного обследования и коррекции терапии.

Внеплановая госпитализация — в случае обострения болезни.

Алгоритм действий при изменении лабораторных показателей, появлении симптомов респираторной инфекции, лихорадки, аллергических реакций

При снижении числа лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов ниже нормы:

- пропустить плановый прием иммунодепрессантов и инфликсимаба;
- после контрольного анализа крови через 5–7 дней:
 - при нормализации показателей возобновить применение препаратов;
 - при сохраняющихся изменениях — консультация ревматолога, при необходимости госпитализация.

При повышении уровня мочевины, креатинина, АЛТ, АСТ, билирубина выше нормы:

- пропустить плановый прием иммунодепрессантов и инфликсимаба;
- консультация в специализированном ревматологическом отделении, инициировавшем терапию инфликсимабом;
- возобновление введения препаратов после нормализации биохимических показателей.

При острой или обострении хронической инфекции:

- пропустить плановый прием иммунодепрессантов и инфликсимаба;
- возобновление терапии не ранее чем через 1 неделю после выздоровления.

При развитии аллергических реакций на инъекции (инфузии) ингибиторов ФНО- α или абатацепта:

- местные инъекционные реакции: терапию продолжить под контролем врача-ревматолога;
- системные аллергические реакции: инфликсимаб отменить.

ПОКАЗАНИЯ К ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИМ КОНСУЛЬТАЦИЯМ

1. Оценка показаний для госпитализации пациента в ревматологическое отделение федерального центра.
2. Консультация тяжелых пациентов 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 для решения вопроса о диагностике и лечении.

5. Консультация для решения вопроса об инициации терапии ГИБП при неэффективности терапии иммунодепрессантами в течение 3 месяцев.
6. Консультация для решения вопроса о переключении на другой ГИБП при неэффективности терапии ГИБП в течение 3 месяцев.
7. Коррекция терапии при непереносимости противоревматических препаратов.
8. Консультация больных, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи.

ПРОФИЛАКТИКА

Первичная профилактика не разработана, поскольку этиология 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 психоэмоциональных 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 (использование солнцезащитных кремов, ношение одежды, максимально закрывающей кожу, головных уборов с полями, отказ от поездок в регионы с высоким уровнем инсоляции);
- исключение применения УФО;
- 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. В старшем возрасте наблюдается раннее развитие атеросклероза. По разным данным, смертность при узелковом полиартериите составляет от 1,1 до 10%. Причинами летальных исходов являются инсульты, инфаркт, мезентериальный тромбоз.

СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов АА. Системные васкулиты. В кн. Ревматология. Национальное руководство. Под ред. ЕЛ Насонова, ВА Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2008. С. 528–572.
2. Детская ревматология. Атлас. 2-е издание. Под ред. АА Баранова, ЕИ Алексеевой. Москва: ПедиатрЪ. 2015. С. 66–69.

3. Исаева ЛА, Лыскина ГА. Узелковый периартериит у детей. М.: Медицина. 1984. 205 с.
4. Лыскина ГА. Системные васкулиты. В кн.: Детская ревматология. Руководство для врачей. Под ред. АА Баранова, ЛК Баженовой. М.: Медицина. 2002. С. 221–270.
5. Лыскина ГА. Системные васкулиты. В кн.: Рациональная фармакотерапия детских заболеваний. Под ред. АА Баранова, НН Володина, ГА Самсыгиной. М.: Лумтеппа. 2007. С. 842–871.
6. Насонова ВА, Насонов ЕЛ. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. М.: Лумтеппа. 2003. 506 с.
7. Новиков ПИ. Классификация и номенклатура системных васкулитов — международный опыт в исторической перспективе Клин. фармакол. тер. 2013;22(4):57–64.
8. Dillon MJ, Eleftheriou D, Brogan PA. Medium-size-vessel vasculitis. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(9):1641–52.
9. Henegar Corneliu, Pagnoux Christian, Puéchal Xavier, Zucker Jean-Daniel, Bar-Hen Avner, Guern Véronique Le, Saba Mona, Bagnères Denis, Meyer Olivier, Guillevin Loïc. A paradigm of diagnostic criteria for polyarteritis nodosa: Analysis of a series of 949 patients with vasculitides. *Arthritis & Rheumatism.* 2008 1 May;58(5):1528–1538. Doi:10.1002/art.23470.
10. Kumar Vinay, K. Abbas Abul, C. Aster Jon. Robbins and Cotran: *Pathologic Basis of Disease (9th ed.)*. Elsevier. 2015. 509 p. ISBN 978-1-4557-2613-4.
11. Ozen S, Anton J, Arisoy N. et al. Juvenile polyarteritis: results of a multicenter survey of 110 children. *J Pediatr.* 2004;145:517–22.
12. Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ. et al. EULAR/PReS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:936–941.
13. Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB. et al. Textbook of pediatric rheumatology. 5th edn. Elsevier Saunders, Philadelphia. 2016.
14. Russell Goodman, Paul F Dellaripa, Amy Leigh Miller, Joseph Loscalzo. An Unusual Case of Abdominal Pain. *N Engl J Med.* 2014 January 2;370(1):70–75. Doi:10.1056/NEJMcp1215559.
15. Selga D, Mohammad A, Sturfelt G, Segelmark M. Polyarteritis nodosa when applying the Chapel Hill nomenclature — a descriptive study on ten patients. *Rheumatology.* 2006;45(10):1276–1281. Doi:10.1093/rheumatology/kel091.

ГРАНУЛЕМАТОЗ ВЕГЕНЕРА

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 Кокрейновскую 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 метаанализов.
- 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 просили 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 просили 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

Для подтверждения уровня доказательности и силы рекомендаций использовались следующие критерии (табл. 1, 2).

Таблица 1. Уровни доказательств в соответствии с международными критериями

Категория	Доказательства
1A	Метаанализ 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 квазиэкспериментальное исследование
3	Описательные исследования, такие как сравнительные исследования, корреляционные исследования или исследования случай–контроль
4	Отчет экспертного комитета или мнение и/или клинический опыт известных специалистов

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 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 по 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 связывают

ся 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, носовыми кровотечениями, образованием сухих корок, 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 второй 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 третий классический признак гранулематоза Вегенера. Клинические

симптомы нефропатии появляются через несколько месяцев от начала болезни. Мочевой синдром проявляется гематурией, протеинурией, цилиндрурией, нефротический синдром — протеинурией, гипопротемией, отеками, гиперхолестеринемией. Почечная недостаточность развивается почти у 50% больных через 24–36 месяцев от дебюта заболевания. Фульминантное течение отмечается в 10–20% случаев. Артериальная гипертензия (АГ; нетяжелая) развивается вслед за мочевым синдромом, обычно к концу первого 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 является 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, с-ANCA) и anti-MPO ANCA (антитела к миелопероксидазе, р-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.

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

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

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.

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 (табл. 3).

ЛЕЧЕНИЕ

Немедикаментозное лечение

Режим. В периоды обострения заболевания следует ограничивать двигательный режим ребенка. Исключить психоэмоциональные нагрузки, пребывание на солнце.

Диета. У больных с синдромом Кушинга целесообразно ограничение потребления углеводов и жиров,

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 иммуноферментного анализа (c-ANCA, p-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
Диагноз гранулематоза Вегенера устанавливают при наличии по меньшей мере 3 из 6 критериев	

предпочтительна белковая диета. Употребление продуктов с повышенным содержанием кальция и витаминов D для профилактики остеопороза.

Лечебная физкультура. Лечебную физкультуру проводят в соответствии с индивидуальными возможностями больного.

Медикаментозное лечение

Для индукции ремиссии (3–6 мес) применяют **преднизолон** (уровень доказательности 1A, уровень рекомендации A) *per os* в дозе 1–2 мг/кг в сут в течение 4 нед с последующим снижением дозы до 0,3–0,7 мг/кг в сут в течение 6–8 нед. Пероральный прием преднизолона сочетают с пульс-терапией **метилпреднизолоном** (уровень доказательности 3, уровень рекомендации C) в дозе 20–30 мг/кг на введение в течение 3 последовательных дней и **циклофосфамидом** (уровень доказательности 1A, уровень рекомендации A) в дозе 2,0 мг/кг в сут *per os* в течение 2–3 мес или пульс-терапией циклофосфамидом (уровень доказательности 1A, уровень рекомендации A) в дозе 0,5–0,75 мг/м² на введение 1 раз в 2 нед, или 500–1000 мг/м² (максимально 1,2 г) 1 раз в мес в течение 6 мес, или в дозе 15 мг/кг на введение (максимально 1 г) 1 раз в 2 нед в течение 6 нед, а затем каждые 3 нед. Предпочтительно внутривенное введение циклофосфамида.

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

При раннем локализованном варианте без поражения почек назначают **метотрексат** (уровень доказательности 2B, уровень рекомендации B) для подкожного введения в дозе 15 мг/м² (0,5–1 мг/кг) на введение 1 раз в нед.

Для улучшения кровообращения используют препараты простагландинов. **Алпростадил** (уровень доказательности 4, уровень рекомендации D) назначают в суточной дозе 1–20 нг/кг в мин, разделенной на 2 приема. Препарат вводится только через инфузомат со скоростью не менее 50–75 мл/ч в течение не менее 2 ч. Длительность терапии составляет 14 дней, затем доза препарата снижается до 3 нг/кг в час. Инфузии продолжают в течение 3 дней, после чего препарат отменяют. Во избежание развития нежелательных явлений (резкое снижение АД, экстрасистолия,

тахикардия) введение препарата проводится только при постоянном мониторинге ЭКГ.

Низкомолекулярные гепарины (уровень доказательности 4, уровень рекомендации D) вводят строго подкожно в дозах 65–85 МЕ/кг в сут. В случае необходимости проводят мониторинг противосвертывающей активности низкомолекулярных гепаринов по уровню анти-Xa. Забор образцов крови для этого осуществляют через 3–4 ч после инъекции, когда достигается максимальный уровень анти-Xa активности в плазме крови. Уровень анти-Xa в плазме крови должен быть в пределах 0,2–0,4 МЕ анти-Xa/мл. Максимальный допустимый уровень — 1,0–1,5 МЕ анти-Xa/мл.

После завершения терапии низкомолекулярными гепаринами с целью профилактики тромботических осложнений пациентам назначают **антикоагулянты непрямого действия** — **варфарин**. Дозу препарата контролируют по уровню международного нормализованного отношения (МНО). Рекомендуемый коридор МНО — 2,0–3,0.

Также применяют **ацетилсалициловую кислоту** в дозе 1–2 мг/кг 1 раз в сут или **дипиридамол** в дозе 2,5 мг/кг 2 раза в сут.

Для поддержания ремиссии (от 24 мес до 3 лет) применяют преднизолон *per os* в дозе 0,2–0,3 мг/кг в сут в сочетании с **азатиоприном** (уровень доказательности 1B, уровень рекомендации A) *per os* в дозе 2–3 мг/кг в сут. 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 внутривенного введения.

Для поддержания ремиссии также можно использовать **метотрексат** (уровень доказательности 2B, уровень рекомендации B) подкожно в дозе 0,3–1 мг/кг на введение (максимально 30–40 мг/нед) 1 раз в нед, или **лефлуномид** (уровень доказательности 1B, уровень рекомендации B) в дозе 0,6 мг/кг в сут, или **микофенолата мофетил** (уровень доказательности 3, уровень рекомендации C) в дозе 600 мг/м² 2 раза в сут. Также продолжают ежедневный пероральный прием ацетилсалициловой кислоты в дозе 1–2 мг/кг 1 раз в сут или дипиридамола в дозе 2,5 мг/кг 2 раза в сут.

В случае развития серьезного обострения на фоне поддерживающей терапии проводят однократное внутривенное введение циклофосфамида в дозе 750–1000 мг/м², если предварительно применялся циклофосфамид для перорального приема для индукции ремиссии. Лечение циклофосфамидом сочетают с пульс-терапией метилпреднизолоном внутривенно в дозе 30 мг/кг на введение (максимально 1 г) в течение 3 сут и ежедневным двухобъемным плазмобменом (уровень доказательности 1B, уровень рекомендации A) в течение 5 или 10 дней.

Также назначают внутривенный иммуноглобулин человека нормальный, содержащий IgG, в дозе 2 г/кг на курс и ГИБП — **ритуксимаб** (уровень доказатель-

ности 3, уровень рекомендации С) или инфликсимаб (уровень доказательности 3, уровень рекомендации С). Предпочтительнее применение ритуксимаба.

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

Для профилактики пневмоцистной пневмонии у пациентов с поражением легких, а также у детей, получающих циклофосфамид и ритуксимаб, применяют ко-тримоксазол (уровень доказательности 4, уровень рекомендации D) в профилактической дозе 5 мг/кг в сут 1 раз в сут.

Дозы иммунодепрессантов, их побочные эффекты представлены в табл. 4.

Хирургическое лечение

Проводят:

- наложение трахеостомы при стенозирующем подскладочном ларингите, осложнившимся развитием асфиксии;
- при прогрессирующем экзофтальме и угрозе слепоты — резекцию обширной гранулемы мягких тканей орбиты;
- пластику спинки носа при формировании его седловидной деформации;
- трансплантацию почек в случае развития терминальной почечной недостаточности.

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ

1. Всем детям — оформление статуса «ребенок-инвалид».
2. Обучение на дому показано детям, получающим ГИБП.
3. Во время посещения школы не показаны занятия физкультурой в общей группе.
4. Занятия ЛФК в стадии ремиссии болезни со специалистом, знакомым с особенностями патологии. Противопоказаны:
 - вакцинация;
 - введение гамма-глобулина;
 - инсоляция (пребывание на солнце);
 - смена климата;
 - переохлаждение (в том числе купание в водоемах);
 - физические и психические травмы;
 - контакты с домашними животными;
 - лечение иммуномодуляторами.

Обучение больного

Больной и его родители должны знать об основных клинических признаках, характере заболевания, факторах, провоцирующих обострение. Они должны быть детально информированы обо всех достоинствах и побочных эффектах лекарственных средств (ЛС), необходимости регулярного приема препаратов. Следует инструктировать больных о важности

тщательного регулярного мониторинга проводимой терапии. При появлении побочных эффектов пациент должен знать о последовательности своих действий (временной отмене ЛС и обращении к врачу). Необходимо обучение самих пациентов и их родителей навыкам ежедневных тренировок, а также упражнениям лечебной физкультуры.

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 цитофлуориметром 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 противоревматические препараты, иммунодепрессанты и/или ГИБП

До начала лечения всем пациентам — проведение реакции Манту и КТ грудной клетки для исключения туберкулеза.

Таблица 4. Дозы, побочные эффекты иммунодепрессантов. Мониторинг больных

Показатель	Циклофосфамид	Азатиоприн	Микофенолата мофетил	Циклоспорин	Метотрексат
Доза	<i>Per os</i> : 2–3 мг/кг 1 раз в сут — 2–3 мес Внутривенно: 0,5–1,0 г/м ² — ежемесячно	<i>Per os</i> : 0,5–2,5 мг/кг 1 раз в сут — в течение 1 года и более	<i>Per os</i> : 600 мг/м ² 2 раза в сут	<i>Per os</i> : 3–5 мг/кг в сут, разделенные на 2 приема	<i>Per os</i> или подкожно: 10–15 мг/м ² 1 раз в нед
Побочные эффекты	Лейкопения Геморрагический цистит Обратимая алопеция Бесплодие Лейкемия, лимфома Переходно-клеточная карцинома мочевого пузыря	Диспепсические явления Гепатотоксичность Сыпь Лейкопения	Миелосупрессия Острая диарея Фиброз легких	Нарушение функции почек Артериальная гипертензия Гепатотоксичность Тремор Гиперплазия десен Гипертрихоз Лимфома	Миелотоксичность и интерстициальный пневмонит (риск снижается при приеме фолиевой кислоты) Обратимое повышение АЛТ, АСТ Фиброз печени
Кумулятивная токсическая доза	Не описаны для онкологии 500 мг/кг для азооспермии	Не описаны	Не описаны	Не описаны	Не описаны
Клинический мониторинг	Клинический анализ крови — 1 раз в нед во время терапии (обычно 2–3 мес) Оценка функции почек и печени до начала лечения, затем 1 раз в мес	Клинический анализ крови — 1 раз в нед в течение 1 мес лечения, затем 1 раз в 3 мес	Клинический анализ крови — 1 раз в 2 нед в течение первых 2 мес лечения, затем 1 раз в мес Основные показатели функции печени и почек — 1 раз в мес	АД — 1 раз в нед Основные показатели функции печени и почек (с расчетом скорости клубочковой фильтрации) — до начала лечения и 1 раз в мес Биопсия почки — каждые 3 года	До лечения: рентгенография или КТ грудной клетки, клинический анализ крови, АЛТ, АСТ Во время лечения: клинический анализ крови, АЛТ, АСТ — 1 раз в 2 нед
Временная отмена и/или снижение дозы	Снизить дозу до 250–300 мг/м ² при почечной или печеночной недостаточности Снижение числа нейтрофилов < 1,5 × 10 ⁹ /л и/или тромбоцитов < 150 × 10 ⁹ /л Гематурия	Снижение числа нейтрофилов < 1,5 × 10 ⁹ /л и/или тромбоцитов < 150 × 10 ⁹ /л	Снижение числа нейтрофилов < 1,5 × 10 ⁹ /л и/или тромбоцитов < 150 × 10 ⁹ /л Значительные побочные эффекты со стороны ЖКТ	Повышение АЛТ, АСТ, креатинина, мочевины выше референсных значений Снижение числа нейтрофилов < 1,5 × 10 ⁹ /л и/или тромбоцитов < 150 × 10 ⁹ /л	Повышение АЛТ, АСТ выше референсных значений Снижение числа нейтрофилов < 1,5 × 10 ⁹ /л и/или тромбоцитов < 150 × 10 ⁹ /л или при их быстром снижении Развитие инфекций Диспепсические явления (тошнота, рвота, диарея)

Во время лечения:

- пациентам, получающим иммунодепрессанты, — проведение реакции Манту и КТ грудной клетки 1 раз в год;
- пациентам, получающим ГИБП, — проведение реакции Манту и КТ грудной клетки 1 раз в 6 месяцев.

Алгоритм действий при выявлении туберкулезной инфекции

При выявлении положительных туберкулиновых проб (реакция Манту: папула > 5 мм):

- направление на консультацию к врачу-фтизиатру для решения вопроса о проведении Диаскинтеста, туберкулиновых проб с разведением, квантиферонового теста и назначении специфической химиотерапии при наличии показаний.

При выявлении активного туберкулезного процесса:

- метотрексат и ГИБП отменить;
- наблюдение у фтизиатра;
- проведение специфической противотуберкулезной химиотерапии;
- консультация по вопросу коррекции противоревматической терапии в ревматологическом отделении, инициировавшем лечение иммунодепрессантом и/или ГИБП.

В случае туберкулезной инфекции без очага:

- ГИБП отменить;
- лечение метотрексатом в стандартной дозе продолжить;
- наблюдение у фтизиатра;
- проведение специфической противотуберкулезной химиотерапии в течение 3 месяцев;
- решение вопроса о возобновлении терапии ГИБП принимается в специализированном ревматологическом стационаре, инициировавшем терапию, после проведения курса специфической химиотерапии и разрешения фтизиатра.

Ведение пациента, получающего ритуксимаб

Всем пациентам при назначении ритуксимаба:

- ко-тримоксазол + триметоприм *per os* в профилактической дозе 5 мг/кг в сут — постоянно на время лечения, а также в течение 1 года после его отмены. Цель — профилактика пневмоцистной инфекции.

В случае появления катаральных явлений, лихорадки и подкашливания:

- отменить плановое введение ритуксимаба;
- КТ легких для исключения острой интерстициальной пневмонии;
- серологическое исследование крови: определение антител к пневмоцистам, хламидиям, микоплазмам, вирусу простого герпеса, 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 актив-

ной репликации вирусов простого герпеса, ЦМВ, Эпштейна–Барр.

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

- отменить плановое введение ритуксимаба;
- ко-тримоксазол + триметоприм внутривенно в дозе 15 мг/кг в сут (по триметоприму) в течение 14–21 дня;
- кларитромицин внутривенно в дозе 15 мг/кг в сут в течение 14–21 дня;
- цефтриаксон внутривенно в дозе 20–80 мг/кг в сут в течение 14 дней.

В случае активной герпетической, ЦМВ, Эпштейна–Барр вирусной инфекции:

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

В случае сепсиса:

- отменить плановое введение ритуксимаба;
- антибактериальные препараты широкого спектра действия внутривенно: цефтриаксон в дозе 20–80 мг/кг в сут + амикацин в дозе 15 мг/кг в сут или нетилицин в дозе 5–7,5 мг/кг в сут.

При неэффективности:

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

В случае инфекции кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки (целлюлит):

- отменить плановое введение ритуксимаба;
- наблюдение хирургом;
- местная терапия;
- антибактериальные препараты широкого спектра действия (амоксиклав, цефалоспорины 3-го или 4-го поколения внутримышечно или внутривенно).

В случае инфекции мочевыводящих путей:

- отменить плановое введение ритуксимаба;
- бактериологическое исследование мочи;
- антибактериальные препараты;
- уросептики.

При острой или обострении хронической инфекции:

- отменить плановое введение ритуксимаба;
- возобновление терапии не ранее чем через 1 неделю после выздоровления.

В случае тотального снижения сывороточного уровня всех иммуноглобулинов:

- отменить плановое введение ритуксимаба;
- человеческий нормальный внутривенный иммуноглобулин, содержащий IgA, IgG, IgM, внутривенно в дозе 2–8 мл/кг на курс с интервалом 1 месяц. Если не достигается достаточный уровень IgG, или происходит быстрое его понижение, дозу можно увеличить до 16 мл/кг или сократить интервал между инфузиями.

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

- отменить плановое введение ритуксимаба;
- введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (филграстим) подкожно в дозе 5–10 мкг/кг на введение в течение 3–5 дней, при необходимости — дольше, до полной нормализации числа лейкоцитов и нейтрофилов.

В случае фебрильной нейтропении (нейтропении, сопровождаемая лихорадкой):

- отменить плановое введение ритуксимаба;
- введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (филграстим) подкожно в дозе 5–10 мкг/кг на введение в течение 3–5 дней, при необходимости — дольше, до полной нормализации числа лейкоцитов и нейтрофилов;
- цефтриаксон внутривенно в дозе 20–80 мг/кг в сут до восстановления лейкоцитарной формулы и прекращения лихорадки.

Ведение пациента, получающего инфликсимаб
Перед проведением инфузии инфликсимаба:

- контроль клинического анализа крови: при снижении числа лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов инфузию отложить до нормализации показателей;
- контроль биохимического анализа крови (общий белок, белковые фракции, мочевины, креатинин, билирубин, калий, натрий, ионизированный кальций, АЛТ, АСТ, ГГТ, щелочная фосфатаза): при повышении уровня АЛТ, АСТ, билирубина, креатинина, мочевины инфузию отложить до нормализации показателей.

При развитии аллергических реакций:

- местные инъекционные реакции: терапию продолжить под контролем врача-ревматолога.
- системные аллергические реакции: инфликсимаб отменить.

При появлении в сыворотке крови антинуклеарного фактора и/или антител к ДНК на фоне терапии:

- инфликсимаб отменить.

При острой или обострении хронической инфекции:

- отменить плановое введение инфликсимаба;
- возобновление терапии инфликсимабом не ранее чем через 1 неделю после выздоровления;
- при применении инфликсимаба максимальная длительность перерыва между инфузиями — 12 недель. В случае перерыва более 12 недель инфлик-

симаб отменить в связи с высоким риском развития анафилактической реакции.

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/или иммунодепрессанты

Осмотр врачом-ревматологом — 1 раз в месяц.

Клинический анализ крови (концентрация гемоглобина, число эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ) — 1 раз в 2 недели.

Клинический анализ мочи — 1 раз в 2 недели.

Контроль биохимических показателей (общий белок, белковые фракции, мочевины, креатинин, билирубин, калий, натрий, ионизированный кальций, АЛТ, АСТ, ГГТ, щелочной фосфатазы) — 1 раз в 2 недели.

Контроль иммунологических показателей (СРБ; по показаниям — IgA, IgM, IgG, АНФ) — 1 раз в 3 месяца.

ЭКГ — 1 раз в 3 месяца.

УЗИ брюшной полости, сердца, почек — 1 раз в 6 месяцев.

Плановая госпитализация в ревматологическое отделение — 2 раза в год для проведения полного обследования и коррекции терапии.

Внеплановая госпитализация — в случае обострения заболевания.

Алгоритм действий при изменении лабораторных показателей

В случае снижения числа лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов ниже нормы:

- иммунодепрессанты отменить на 5–7 дней;
- После контрольного анализа крови через 5–7 дней:
 - при нормализации показателей возобновить прием препарата;
 - при сохраняющихся изменениях — консультация ревматолога, при необходимости госпитализация.

При повышении уровня мочевины, креатинина, АЛТ, АСТ, ГГТ, билирубина выше нормы:

- иммунодепрессанты отменить на 5–7 дней;
- после контрольного анализа крови через 5–7 дней:
 - при нормализации показателей возобновить прием препарата;
 - при сохраняющихся изменениях — консультация ревматолога, при необходимости госпитализация.

Ведение пациента, получающего ритуксимаб

Осмотр врачом-ревматологом — 1 раз в 2 недели.

Клинический анализ крови (концентрация гемоглобина, число эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ) — 1 раз в 2 недели.

Клинический анализ мочи — 1 раз в 2 недели.

Контроль биохимических показателей (общий белок, белковые фракции, мочевины, креатинин, билирубин, калий, натрий, ионизированный кальций, АЛТ, АСТ, ГГТ, щелочная фосфатаза) — 1 раз в 2 недели;

Контроль иммунологических показателей (IgA, IgM, IgG, СРБ, РФ, АНФ) — 1 раз в 3 месяца.

ЭКГ — 1 раз в 3 месяца.

УЗИ брюшной полости, сердца, почек — 1 раз в 6 месяцев.

Плановая госпитализация в ревматологическое отделение — 2 раза в год для проведения полного обследования и коррекции терапии.

Внеплановая госпитализация — в случае обострения болезни.

Алгоритм действий при изменении лабораторных показателей, появлении симптомов респираторной инфекции, лихорадки

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

- пропустить плановый прием иммунодепрессантов;
- консультация в специализированном ревматологическом отделении, инициировавшем терапию ритуксимабом;
- введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (филграстим) подкожно в дозе 5–10 мкг/кг на введение в течение 3–5 дней, при необходимости — дольше, до полной нормализации числа лейкоцитов и нейтрофилов.

В случае фебрильной нейтропении (нейтропения, сопровождаемая лихорадкой):

- пропустить плановый прием иммунодепрессантов;
- введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (филграстим) подкожно в дозе 5–10 мкг/кг на введение 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 в дозе 50–100 мг/кг в сут внутримышечно или внутривенно);
- срочная госпитализация в детское ревматологическое отделение федерального центра, инициировавшего терапию ритуксимабом.

При повышении уровня мочевины, креатинина, АЛТ, АСТ, ГГТ, билирубина выше нормы:

- пропустить плановый прием иммунодепрессантов;
- консультация в специализированном ревматологическом отделении, инициировавшем терапию ритуксимабом;
- возобновление приема иммунодепрессантов после нормализации показателей.

В случае катаральных явлений, лихорадки:

- пропустить плановый прием иммунодепрессантов;
- консультация в специализированном ревматологическом отделении, инициировавшем терапию ритуксимабом;
- КТ легких для исключения интерстициальной (атипичной) пневмонии (на раннем этапе протекает, как правило, бессимптомно, с последующим развитием дыхательной недостаточности);
- назначение ко-тримоксазола + триметоприм в дозе 15 мг/кг в сут, кларитромицина в дозе 15 мг/кг в сут, цефтриаксона в дозе 50–100 мг/кг в сут внутримышечно или внутривенно;
- срочная госпитализация в детское ревматологическое отделение федерального центра, инициировавшего терапию ритуксимабом.

Ведение пациента, получающего инфликсимаб

Осмотр врачом-ревматологом — 1 раз в месяц.

Клинический анализ крови (концентрация гемоглобина, число эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ) — 1 раз в 2 недели.

Контроль биохимических показателей (мочевина, креатинин, билирубин, АЛТ, АСТ) — 1 раз в 2 недели.

Контроль иммунологических показателей (СРБ, РФ) — 1 раз в 3 месяца; АНФ, антитела к двуспиральной ДНК — 1 раз в 6 мес.

ЭКГ — 1 раз в 3 месяца.

УЗИ брюшной полости, сердца, почек — 1 раз в 6 месяцев.

Плановая госпитализация в ревматологическое отделение — 2 раза в год для проведения полного обследования и коррекции терапии.

Внеплановая госпитализация — в случае обострения болезни.

Алгоритм действий при изменении лабораторных показателей, появлении симптомов респираторной инфекции, лихорадки, аллергических реакций

При снижении числа лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов ниже нормы:

- пропустить плановый прием иммунодепрессантов и инфликсимаба;
- после контрольного анализа крови через 5–7 дней: — при нормализации показателей возобновить применение препаратов; — при сохраняющихся изменениях — консультация ревматолога, при необходимости госпитализация.

При повышении уровня мочевины, креатинина, АЛТ, АСТ, билирубина выше нормы:

- пропустить плановый прием иммунодепрессантов и инфликсимаба;
- консультация в специализированном ревматологическом отделении, инициировавшем терапию инфликсимабом;
- возобновление введения препаратов после нормализации биохимических показателей.

При острой или обострении хронической инфекции:

- пропустить плановый прием иммунодепрессантов и инфликсимаба;
- возобновление терапии не ранее чем через 1 неделю после выздоровления.

При развитии аллергических реакций на инъекции (инфузии) ингибиторов ФНО- α или абатацепта:

- местные инъекционные реакции: терапию продолжить под контролем врача-ревматолога;
- системные аллергические реакции: инфликсимаб отменить.

ПОКАЗАНИЯ К ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИМ КОНСУЛЬТАЦИЯМ

1. Оценка показаний для госпитализации пациента в ревматологическое отделение федерального центра.
2. Консультация тяжелых пациентов 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 для решения вопроса о диагностике и лечении.
5. Консультация для решения вопроса об инициации терапии ГИБП при неэффективности терапии иммунодепрессантами в течение 3 месяцев.
6. Консультация для решения вопроса о переключении на другой ГИБП при неэффективности терапии ГИБП в течение 3 месяцев.
7. Коррекция терапии при непереносимости противоревматических препаратов.
8. Консультация больных, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи.

ПРОФИЛАКТИКА

Первичная профилактика не разработана, поскольку этиология 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 психоэмоциональных 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 (использование солнцезащитных кремов, ношение одежды, максимально закрывающей кожу, головных уборов с полями, отказ от поездок в регионы с высоким уровнем инсоляции);
- исключение применения УФО;
- 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 — прогрессирующая почечная недостаточность, поражение легких и инфекционные осложнения (сепсис) иммуносупрессивной терапии.

СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бекетова ТВ. Гранулематоз с полиангиитом, патогенетически связанный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами: особенности клинического течения. *Научно-практическая ревматология*. 2012;50(6):19–28.
2. Бекетова ТВ, Насонов ЕЛ. Современные представления о классификации и лечении системных васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами: итоги 2011 г. *Терапевтический архив*. 2012;5:68–74.
3. Детская ревматология. Атлас. 2-е издание. Под ред. АА Баранова, ЕИ Алексеевой. Москва: ПедиатрЪ. 2015. С. 66–69.
4. Лыкина ГА. Системные васкулиты. В кн.: Рациональная фармакотерапия детских заболеваний. Под ред. АА Баранова, НН Володина, ГА Самсыгиной. М.: Литтерра. 2007. С. 842–871.
5. Моисеев СВ, Новиков ПИ, Мешков АД, Иваницкий ЛВ. АНЦА-ассоциированные васкулиты: спорные вопросы классификации, диагностики и оценки активности и современные подходы к лечению. *Клин. фармакол. тер.* 2014;23(1):44–50.
6. Новиков ПИ. Классификация и номенклатура системных васкулитов — международный опыт в исторической перспективе. *Клин фармакол тер.* 2013;22(4):57–64.
7. Новиков ПИ, Семенова ЕН, Моисеев СВ. Современная номенклатура системных васкулитов. *Клин фармакол тер.* 2013;22(1):70–4.
8. Besada E, Koldingsnes W, Nossent JC. Long-term efficacy and safety of pre-emptive maintenance therapy with rituximab in granulomatosis with polyangiitis: results from a single centre. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(11):2041–7.

9. Charles P, Bienvenu B, Bonnotte B, Gobert P, Godmer P, Hachulla E. et al. FVSG. Rituximab: Recommendations of the French Vasculitis Study Group (FVSG) for induction and maintenance treatments of adult, antineutrophil cytoplasm antibody-associated necrotizing vasculitides. *Presse Med.* 2013;42(10):1317–30.
10. Charles P, Néel A, Tieulié N, Hot A, Pugnet G, Decaux O. et al. French Vasculitis Study Group. Rituximab for induction and maintenance treatment of ANCA-associated vasculitides: a multicentre retrospective study on 80 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;26. [Epub ahead of print].
11. Craven A, Robson J, Ponte C, Grayson PC, Suppiah R, Judge A. et al. ACR/EULAR-endorsed study to develop Diagnostic and Classification Criteria for Vasculitis (DCVAS). *Clin Exp Nephrol.* 2013;17(5):619–21.
12. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaitre O, Cohen P et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. A prospective study in 117 patients. *Presse Med.* 2013;42:679.
13. Jennette JC, Falk RJ, Hu P, Xiao H. Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated small-vessel vasculitis. *Annu Rev Pathol.* 2013;8:139–60.
14. Mahr A, Katsahian S, Varet H, Guillevin L, Hagen EC, Hugelund P. et al. French Vasculitis Study Group (FVSG) and the European Vasculitis Society (EUVAS). Revisiting the classification of clinical phenotypes of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a cluster analysis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(6):1003–10.
15. Millet A, Pederzoli-Ribeil M, Guillevin L, Witko-Sarsat V, Mouthon L. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. Is it time to split up the group? *Ann Rheum Dis.* 2013;72(8):1273–79.
16. Monach PA, Warner RL, Tomasson G, Specks U, Stone JH, Ding L. et al. Serum proteins reflecting inflammation, injury and repair as biomarkers of disease activity in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(8):1342–50.
17. Mueller A, Holl-Ulrich K, Gross WL. Granuloma in ANCA-associated vasculitides: another reason to distinguish between syndromes? *Curr Rheumatol Rep.* 2013;15(11):376.
18. Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB. et al. Textbook of pediatric rheumatology. 5th edn. *Elsevier Saunders, Philadelphia.* 2016.
19. Robson J, Doll H, Suppiah R, Flossmann O, Harper L, Hugelund P. et al. Damage in the anca-associated vasculitides: long-term data from the European Vasculitis Study group (EUVAS) therapeutic trials. *Ann Rheum Dis.* 2013 Nov 15. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203927. [Epub ahead of print].
20. Specks U, Merkel PA, Seo P, Spiera R, Langford CA, Hoffman GS. et al. RAVE-ITN Research Group. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2013;369(5):417–27.
21. Thai LH, Charles P, Resche-Rigon M, Desseaux K, Guillevin L. Are anti-proteinase-3 ANCA a useful marker of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) relapses? Results of a retrospective study on 126 patients. *Autoimmun Rev.* 2013 Nov 10. pii: S1568-9972(13)00212-7. [Epub ahead of print].

БОЛЕЗНЬ ШЕНЛЕЙНА–ГЕНОХА

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 метаанализов.
- 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 просили 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 просили 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

Уровни доказательности используемых медицинских технологий по определению Центра доказательной медицины Оксфордского университета.

Класс (уровень) I (A): большие двойные слепые плацебоконтролируемые исследования, а также данные, полученные при метаанализе нескольких рандомизированных контролируемых исследований.

Класс (уровень) II (B): небольшие рандомизированные и контролируемые исследования, при которых статистические данные построены на небольшом числе больных.

Класс (уровень) III (C): нерандомизированные клинические исследования на ограниченном количестве пациентов.

Класс (уровень) IV (D): выработка группой экспертов консенсуса по определенной проблеме.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Болезнь Шенлейна–Геноха (БШГ) — васкулит, характеризующийся нетромбоцитопенической пурпурой с преимущественной локализацией на нижних конечностях и отложением IgA-депозитов в мелких сосудах (капилляры, венулы, артериолы). Типично вовлечение кожи, кишечника и клубочков почек; нередко сочетается с артралгиями или артритом.

Синонимы: геморрагический васкулит, анафилактическая пурпура, аллергическая пурпура, геморрагическая пурпура Геноха, капилляротоксикоз.

Код по МКБ-10

D.69.0 Аллергическая пурпура.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Частота заболевания составляет 23–25 на 10 000 населения. Заболевают чаще мальчики в возрасте 7–12 лет.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Причины возникновения болезни остаются невыясненными. Болезнь Шенлейна–Геноха — это гиперергическая сосудистая реакция на различные факторы, чаще — инфекционные (стрептококк и другие бактерии, вирусы). В ряде случаев развитию болезни предшествуют вакцинация, воздействие пищевых и лекарственных аллергенов, укус насекомого, травма, переохлаждение и т.д. Не исключена роль наследственных факторов. Болезнь Шенлейна–Геноха относится к классическим иммунокомплексным заболеваниям. В основе патогенеза БШГ лежит генерализованное иммунокомплексное повреждение сосудов микроциркуляторного русла с отложением гранулярных IgA-депозитов и последующей активацией системы комплемента, гемостаза. В результате ухудшаются реологические свойства крови, усиливается агрегация тромбоцитов и эритроцитов, развивается гиперкоагуляция. В сосудистой стенке возникают асептическое воспаление, деструкция, тромбоз микрососудов, разрыв капилляров, что сопровождается геморрагическим синдромом, приводя к появлению клинических симптомов БШГ.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Утвержденной классификации нет. В рабочих классификациях БШГ, которые предложены и используются в клинической практике, определение клинических форм базируется на учете комбинации клинических симптомов, наличие которых отображено в ее названии, или на основе выделения ведущего клинического

синдрома. Рабочая классификация, принятая в РФ (А.А. Ильин, 1984), включает следующие параметры:

- фазы болезни (активная, стихания);
- клинические формы (простая, смешанная, смешанная с поражением почек);
- клинические синдромы (кожный, суставной, абдоминальный, почечный);
- степень тяжести (легкая, среднетяжелая, тяжелая);
- характер течения (острое, хроническое, рецидивирующее).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Начало острое. Температура тела субфебрильная, реже фебрильная.

Поражение кожи

Сыпь возникает у 100% больных, обычно в начале болезни, реже — вслед за абдоминальным или суставным синдромом. Обильная (в тяжелых случаях сливная) сыпь локализуется преимущественно на коже нижних конечностей, ягодицах, вокруг крупных суставов, реже на коже верхних конечностей, туловища, лица. По характеру сыпь мелкопятнистая или пятнисто-папулезная, геморрагическая, симметричная, как правило, сочетается с ангионевротическими отеками. Геморрагические элементы появляются волнообразно, оставляют после себя пигментацию, проходят бесследно.

Поражение суставов

Наблюдается у 60–80% больных. Проявляется артралгиями, обратимым артритом преимущественно крупных суставов (коленных, голеностопных). Отмечаются болезненность, отек суставов и нарушение функции. Сохраняется от нескольких часов до нескольких дней.

Поражение желудочно-кишечного тракта

Возникает у 60–68% больных и обусловлено отеком и геморрагиями в стенку кишки, брыжейку или брюшину. Боли в животе у 43% пациентов могут на 1–14 дней предшествовать появлению кожного синдрома. Проявляются умеренными или сильными схваткообразными болями в животе. Болевые приступы могут повторяться многократно в течение дня и сопровождаться тошнотой, рвотой, жидким стулом с примесью крови. Могут развиваться аппендицит, холецистит, панкреатит, желудочно-кишечное кровотечение, язвы, инфаркты кишки, перфорация.

Поражение почек

Наблюдается у 25–60% больных: из них у 73% развивается в течение первых 4 недель, у 97% — в течение 3 месяцев от дебюта заболевания. В большинстве случаев протекает бессимптомно, что является основанием для проведения обследования в течение 6 ме-

сяцев от последнего эпизода кожного синдрома или других проявлений БШГ.

Микрогематурия без протеинурии, как правило, протекает доброкачественно. Нарастающая протеинурия, развитие нефротического синдрома и/или почечной недостаточности отражают тяжелое течение заболевания.

У 20% пациентов с нефротическим и нефритическим синдромом развивается терминальная почечная недостаточность, у 44–50% — артериальная гипертензия или хроническая почечная болезнь.

Гистологически нефрит идентичен IgA-нефропатии и включает фокально-сегментарный пролиферативный и быстро прогрессирующий серповидный гломерулонефрит.

ТЕЧЕНИЕ

Течение БШГ чаще острое, с выздоровлением в течение 2 месяцев от начала болезни, но может быть затяжным, рецидивирующим на протяжении 6 месяцев; редко длится в течение 1 года и более. Хроническое течение свойственно вариантам с нефритом Шенлейна–Геноха или с изолированным непрерывно рецидивирующим кожным геморрагическим синдромом.

ОСЛОЖНЕНИЯ

- Инвагинация.
- Кишечная непроходимость.
- Перфорация кишечника с развитием перитонита.
- При нефрите: острая почечная недостаточность или хроническая почечная недостаточность.

ДИАГНОСТИКА

Лабораторные исследования

Клинический анализ крови: умеренный лейкоцитоз с нейтрофилезом, эозинофилией, тромбоцитоз.

Биохимические и иммунологические исследования крови: повышение концентрации С-реактивного белка (СРБ), иммуноглобулина (Ig) A.

Клинический анализ мочи: при наличии нефрита — транзиторные изменения мочевого осадка (микро- или макрогематурия, протеинурия).

Биопсия кожи: фибриноидный некроз сосудистой стенки и периваскулярная инфильтрация нейтрофилами с их распадом и образованием лейкоцитарного детрита. Фиксация в сосудистой стенке IgA-содержащих иммунных комплексов, обнаруживаемых при иммуногистохимическом исследовании. Проводится в сложных диагностических случаях.

Биопсия почек: мезангиопролиферативный гломерулонефрит, нефрит с различной интенсивностью формирования полулуний. Иммуногистохимическое

исследование выявляет гранулярные депозиты IgA, реже IgG, С3-компонента комплемента, фибрина.

Инструментальные исследования

УЗИ органов брюшной полости, почек: изменение эхогенности паренхиматозных органов, нарушение кровотока; отек кишечной стенки, гематома, дилатация различных отделов кишечника; жидкость в брюшной полости; гепато- и спленомегалия, увеличение размеров поджелудочной железы и почек.

Рентгенография кишечника: утолщение и распрямление складок слизистой оболочки (симптом «подставки для тарелок») и краевые лакуны («отпечатки пальцев») со стороны мезентериального края.

КТ брюшной полости: гепато- и спленомегалия, увеличение размеров поджелудочной железы и почек; изменение паренхимы паренхиматозных органов, жидкость в брюшной полости.

МРТ органов брюшной полости: инфаркты паренхиматозных органов, окклюзия сосудов, гепато- и спленомегалия, увеличение поджелудочной железы, почек, жидкость в брюшной полости.

КТ головного мозга: кровоизлияния, инсульт в 1-е сутки.

МРТ головного мозга: кровоизлияния, инсульт и ишемия головного мозга.

ЭГДС: эритема, отек, петехии, язвы, узелковые изменения, гематомоподобные протрузии в разных отделах ЖКТ небольших размеров (< 1 см²) — поверхностные и множественные.

Колоноскопия: язвы размером 1–2 см² с преимущественной локализацией в подвздошной и прямой кишке.

КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ

Диагноз болезни Шенлейна–Геноха 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.).

Дифференциальный диагноз необходимо проводить со следующими заболеваниями:

- менингококкцемия;
- тромбоцитопеническая пурпура;
- лимфопролиферативные заболевания;
- лейкоз;
- опухоли;
- системная красная волчанка;
- неспецифический язвенный колит;
- болезнь Крона;
- хронический гепатит с внекишечными проявлениями;
- острый или хронический гломерулонефрит;
- IgA-нефропатия.

Таблица. Диагностические критерии болезни Шенлейна–Геноха (EULAR/PRINTO/PReS, 2010)

Критерии	Определение
Обязательные	
Пурпура	Пальпируемая пурпура или петехии, локализованные преимущественно на нижних конечностях и не связанные с тромбоцитопенией
Дополнительные	
Боли в животе	Диффузная абдоминальная боль по типу колики с острым дебютом, подтвержденная документально и физикальным обследованием; желудочно-кишечные кровотечения
Патоморфология	Типичный лейкоцитопластический васкулит с преимущественным отложением IgA или пролиферативный гломерулонефрит с IgA-депозитами
Артрит/артралгии	Острый дебют артрита с припухлостью, болью, нарушением функции в суставе. Острый приступ артралгии без припухлости и нарушения функции
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
Диагноз болезни Шенлейна–Геноха устанавливают при наличии как минимум 1 обязательного и 1 дополнительного критерия	

ПРИМЕРЫ ДИАГНОЗОВ

- **Пример № 1.** Болезнь Шенлейна–Геноха, фаза стихания, смешанная форма (кожный, суставной синдромы), средняя степень, острое течение.
- **Пример № 2.** Болезнь Шенлейна–Геноха, активная фаза, смешанная форма (кожный, абдоминальный, почечный синдромы), тяжелая степень, рецидивирующее течение. Острая почечная недостаточность.

ЛЕЧЕНИЕ

Немедикаментозное лечение

Режим. В периоды обострения заболевания следует ограничивать двигательный режим ребенка. Исключить психоэмоциональные нагрузки, пребывание на солнце.

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

Лечебную физкультуру проводят в соответствии с индивидуальными возможностями больного.

Медикаментозное лечение

Антикоагулянты прямого действия и антиагреганты. Применяют нефракционированный гепарин (D) в дозе 100–250 ЕД/кг в сут под контролем активированного частичного тромбопластинового времени. Дипиридамол (D) в дозе 5 мг/кг в сут, разделенной на 2–3 приема в течение 4–8 нед с постепенной отменой.

Глюкокортикостероиды и иммунодепрессанты.

При тяжелом течении заболевания с поражением ЖКТ и кровотечением применяют *преднизолон* (A) *per os* в дозе 0,7–1,5 мг/кг в сут в течение 45–60 дней с последующим снижением дозы до поддерживающей — 0,2–0,3 мг/кг в сут.

В случае легочного кровотечения проводят пульс-терапию *метилпреднизолоном* (A) в дозе 30 мг/кг на введение в течение 3 последовательных дней в сочетании с *циклофосфамидом* (D) *per os* в дозе 2,0 мг/кг в сут, или в виде пульс-терапии в дозе 0,5–0,75 мг/м² 1 раз в 2 нед, или по 500–1000 мг/м² (максимально 1,2 г) 1 раз в месяц в течение 6 мес, или в дозе 15 мг/кг (максимально 1 г) 1 раз в 2 нед в течение 6 нед, а затем каждые 3 нед; или *циклоспорином* (D) в дозе 4–5 мг/кг в сут.

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ

- Обучение на дому показано детям, получающим ГК и иммунодепрессанты.
- Во время посещения школы не показаны занятия физкультурой в общей группе.
- Занятия ЛФК в стадии ремиссии болезни со специалистом, знакомым с особенностями патологии.
- Противопоказано:
 - вакцинация;
 - введение гамма-глобулина;
 - инсоляция (пребывание на солнце);
 - смена климата;
 - переохлаждение (в том числе купание в водоемах);
 - физические и психические травмы;
 - контакты с домашними животными;
 - лечение иммуномодуляторами.

Обучение больного

Больной и его родители должны знать об основных клинических признаках, характере заболевания, факторах, провоцирующих обострение. Они должны быть детально информированы обо всех достоинствах и побочных эффектах ЛС, необходимости регулярного приема препаратов. Следует инструктировать больных о важности тщательного регулярного мониторинга проводимой терапии. При появлении побочных эффектов пациент должен знать о последовательности своих действий (временной отмене ЛС и обращении к врачу). Необходимо обучение самих пациентов и их родителей навыкам ежедневных тренировок, упражнений лечебной физкультуры.

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 цитофлуориметром 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 том числе 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 противоревматические препараты и иммунодепрессанты

До начала лечения всем пациентам — проведение реакции Манту и КТ грудной клетки для исключения туберкулеза.

Во время лечения: пациентам, получающим иммунодепрессанты, — проведение реакции Манту и КТ грудной клетки 1 раз в год.

Алгоритм действий при выявлении туберкулезной инфекции

При выявлении положительных туберкулиновых проб (реакция Манту: папула > 5 мм):

- направление на консультацию к врачу-фтизиатру для решения вопроса о проведении Диаскинтеста, туберкулиновых проб с разведением, квантиферонового теста и назначении специфической химиотерапии при наличии показаний.

При выявлении активного туберкулезного процесса:

- наблюдение у фтизиатра;
- проведение специфической противотуберкулезной химиотерапии;
- консультация по вопросу коррекции противоревматической терапии в ревматологическом отделении, инициировавшем лечение иммунодепрессантом.

В случае туберкулезной инфекции без очага:

- наблюдение у фтизиатра;
- проведение специфической противотуберкулезной химиотерапии в течение 3 месяцев.

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/или иммунодепрессанты

Осмотр врачом-ревматологом — 1 раз в месяц.

Клинический анализ крови (концентрация гемоглобина, число эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ) — 1 раз в 2 недели.

Клинический анализ мочи — 1 раз в 2 недели.

Контроль биохимических показателей (общий белок, белковые фракции, мочевины, креатинин, билирубин, калий, натрий, ионизированный кальций, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), γ-глутамилтрансфераза (ГГТ), щелочная фосфатаза) — 1 раз в 2 недели.

Контроль иммунологических показателей (СРБ; по показаниям — IgA, IgM, IgG, антинуклеарный фактор) — 1 раз в 3 месяца.

ЭКГ — 1 раз в 3 месяца.

УЗИ брюшной полости, сердца, почек — 1 раз в 6 месяцев.

Плановая госпитализация в ревматологическое отделение — 2 раза в год для проведения полного обследования и коррекции терапии.

Внеплановая госпитализация — в случае обострения заболевания.

Алгоритм действий при изменении лабораторных показателей

В случае снижения числа лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов ниже нормы:

- иммунодепрессанты отменить на 5–7 дней;
- после контрольного анализа крови через 5–7 дней:
 - при нормализации показателей возобновить прием препарата;
 - при сохраняющихся изменениях — консультация ревматолога, при необходимости госпитализация.

При повышении уровня мочевины, креатинина, АЛТ, АСТ, ГГТ, билирубина выше нормы:

- иммунодепрессанты отменить на 5–7 дней;
- после контрольного анализа крови через 5–7 дней:
 - при нормализации показателей возобновить прием препарата;
 - при сохраняющихся изменениях — консультация ревматолога, при необходимости госпитализация.

ПОКАЗАНИЯ К ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИМ КОНСУЛЬТАЦИЯМ

1. Оценка показаний для госпитализации пациента в ревматологическое отделение Федерального центра.
2. Консультация тяжелых пациентов для решения вопроса о необходимости и безопасности транспортировки больного в Федеральный центр.

3. Консультация пациентов без установленного диагноза с подозрением на БШГ.
4. Консультация нетранспортабельных больных для решения вопроса о диагностике и лечении.
5. Неэффективность терапии иммунодепрессантами в течение 3 месяцев.
6. Коррекция терапии при непереносимости противоревматических препаратов.
7. Консультация больных, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи.

ПРОФИЛАКТИКА

Первичная профилактика не разработана, поскольку этиология 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 психоэмоциональных 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 (использование солнцезащитных кремов, ношение одежды, максимально закрывающей кожу, головных уборов с полями, отказ от поездок в регионы с высоким уровнем инсоляции);
- исключение применения УФО;
- введение гамма-глобулина осуществляется только при абсолютных показаниях.

ИСХОДЫ И ПРОГНОЗ

Выздоровление у 60–65% больных наступает через 2–6 месяцев; возможно хроническое течение. В случае развития гломерулонефрита ребенок нуждается в наблюдении у нефролога, так как исходом может быть хроническая почечная недостаточность.

СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Детская ревматология. Атлас. 2-е издание. Под ред. АА Баранова, ЕИ Алексеевой. Москва: ПедиатрЪ. 2015. 348 с.
2. Лыкина ГА. Системные васкулиты. В кн.: Рациональная фармакотерапия детских заболеваний. Под общ. ред. АА Баранова, НН Володиной, ГА Самсыгиной. Москва: Литтерра. 2007.
3. Лыкина ГА, Кикинская ЕГ, Зиновьева ГА, Фролкова ЕВ. Поражение почек при пурпуре Шенлейна–Геноха у детей. Педиатрия. 2005;5:22–28.

4. Нефрология. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. НА Мухина. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2014. 608 с.
5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis WorkGroup. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Inter.* 2012;2(Suppl.):139–274.
6. Park SJ, Suh J-S, Lee JH. et al. Advances in our understanding of the pathogenesis of Henoch-Schönlein purpura and the implications for improving its diagnosis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2013;9:1223–38.
7. Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB. et al. Textbook of pediatric rheumatology. 5th edn. Elsevier Saunders, Philadelphia. 2016.
8. Piram M, Mahr A. Epidemiology of immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schönlein): current state of knowledge. *Curr Opin Rheumatol.* 2013;25:171–8.
9. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM. et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:798–806.
10. Trnka P. Henoch-Schönlein purpura in children. *J Paediatr Child Health.* 2013;49:995–1003.
11. Pohl M. Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Pediatr Nephrol.* 2015;30:245–52.
12. Bérubé MD, Blais N, Lanthier S. Neurologic manifestations of Henoch-Schönlein purpura. *Handb Clin Neurol.* 2014;120:1101–11.
13. Hoeger PH. Prognostic parameters in Henoch-Schönlein purpura. *Br J Dermatol.* 2015;172:1191–2.
14. He X, Yu C, Zhao P, et al. The genetics of Henoch-Schönlein purpura: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int.* 2013;33:1387–95.