

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
СОЮЗ ПЕДИАТРОВ РОССИИ**

**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ОКАЗАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ
С НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМ АОРТОАРТЕРИИТОМ**

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

2015 г.

Список сокращений

EULAR - Европейская лига против ревматизма

GPPs - Good Practice Points (доброкачественная практика)

HLA - Главный комплекс гисто-совместимости человека

IgG, M, A – Иммуноглобулины G, M, A

PreS - Европейское общество детских ревматологов

PRINTO - Международная педиатрическая ревматологическая организация по клиническим исследованиям

АД – Артериальное давление

АНФ – Антиядерный фактор

ВИЧ – Вирус иммунодефицита человека

ГИБП – Генно-инженерные биологические препараты

ГК – Глюкокортикостероиды

ГН - Гломерулонефрит

ДНК - Дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖКТ – Желудочно-кишечный тракт

КТ – Компьютерная томография

ЛФК – Лечебная физкультура

МЕ – Международная единица

МНО – Международное нормализованное отношение

ОАК – Клинический анализ крови

ОГК – Органы грудной клетки

РФ - Ревматоидный фактор

СКВ – Системная красная волчанка

СОЭ – Скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

УЗ-доплерография – Ультразвуковая доплерография

УФО – Ультрафиолетовое облучение

ЦМВ - Цитомегаловирус

ЭКГ - Электрокардиография

ЭхоКГ - Эхокардиография

Оглавление

МЕТОДОЛОГИЯ	4
ОПРЕДЕЛЕНИЕ	7
КОД МКБ 10	8
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ	8
ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ	8
КЛАССИФИКАЦИЯ	8
КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА	9
ДИАГНОСТИКА	10
ПРИМЕРЫ ДИАГНОЗОВ	Ошибка! Закладка не определена. 12
ЛЕЧЕНИЕ	Ошибка! Закладка не определена. 12
НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ	12
МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ	12
ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТА	12
В СТАЦИОНАРНЫХ УСЛОВИЯХ	13
В АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ	17
ПОКАЗАНИЯ К ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИМ КОНСУЛЬТАЦИЯМ	20
ПРОФИЛАКТИКА	21
ИСХОДЫ И ПРОГНОЗ	21
СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	21

ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОКАЗАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМ АОРТОАРТЕРИИТОМ

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

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

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

МЕТОДОЛОГИЯ

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

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

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

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

Методы, использованные для анализа доказательств:

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

Описание методов, использованных для анализа доказательств

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

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

Таблицы доказательств: заполнялись авторами клинических рекомендаций.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций: консенсус экспертов.

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPPs)

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте авторов разработанных рекомендаций.

Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций

- Внешняя экспертная оценка.
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций

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

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

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

Консультация и экспертная оценка

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

Рабочая группа

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

Основные рекомендации

Таблица 1. Уровни доказательств в соответствии с международными критериями.

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

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

Таблица 2 Сила рекомендации.

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

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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 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 инфекции (в частности туберкулеза), вирусов, 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 тромбоваскулит 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

Острая фаза

Неспецифические признаки системного воспаления (системная, престенотическая фаза). 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, пиодерма гангреноза); артрит; миокардит, вызывающий сердечную недостаточность (\pm гипертензия); или вальвулит с поражением митрального и/или аортального клапана; инфаркт миокарда; артериальная гипертензия; склонность к тромбозам. Возможны узловатая эритема или геморрагии на коже.

Хроническая фаза

Появляются признаки окклюзии сосудов и ишемии (стенотическая фаза).

Асимметрия или отсутствие пульса и АД; системная гипертензия; аускультативные локальные сосудистые шумы над артериями; сердечная недостаточность; локализованные боль при пальпации пораженных артерий; перемежающаяся хромота; коронарная стенокардия; мезентериальная стенокардия, характеризующаяся болью в животе, диареей на фоне мальабсорбции; рецидивирующие боли за грудиной, связанное с поражением грудного отдела аорты или легочной артерии; легочная гипертензия.

Клиническая симптоматика зависит от локализации поражения сосудов (табл. 3).

Поражение ЦНС

Является следствием ишемии + артериальная гипертензия.

Проявления: головокружение, головная боль; судороги, транзиторные ишемические атаки; инсульт.

Поражение органов зрения

Диплопия, нечеткое зрение, амавроз, выпадение полей зрения.

При фундоскопии выявляется: кровоизлияния в сетчатку, микроаневризмы периферической сетчатки, атрофия зрительного нерва.

Поражение почек

- Почечная гипертензия (стеноз почечной артерии) с поражением клубочков
- Хроническая почечная недостаточность
- Амилоидоз.
- Гломерулонефрит (ГН): IgA-нефропатия; мембранопролиферативным ГН; серповидным ГН, мезангиопролиферативный ГН.

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

ТЕЧЕНИЕ

Течение неспецифического аортоартериита хроническое, с ремиссиями и рецидивами.

ОСЛОЖНЕНИЯ

- Сердечно-сосудистая система: инсульт, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, расслоение аневризмы аорты
- Хроническая почечная недостаточность

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; утолщение стенок сосудов, стенозов, тромбов.

КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ

Диагноз неспецифического аортоартериита устанавливается на основании критериев Европейской лиги против ревматизма (EULAR), Международной педиатрической

ревматологической организации по клиническим исследованиям (PRINTO) и Европейского общества детских ревматологов (PreS), 2010 (табл. 4).

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 (АД)	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 концентрации 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>	

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.

ПРИМЕРЫ ДИАГНОЗОВ

Пример №1. Неспецифический аortoартериит, I тип (поражение дуги аорты и левой сонной артерии), острая фаза.

Пример №2. Неспецифический аortoартериит, IV тип, (поражение брюшного отдела аорты и почечных артерий), подострая фаза. Хроническая почечная недостаточность.

ЛЕЧЕНИЕ

Немедикаментозное лечение

- *Режим*

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

- ***Диета***

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

- ***Лечебная физкультура (ЛФК)***

Лечебную физкультуру проводить в соответствии с индивидуальными возможностями больного.

- ***Хирургическое лечение***

- протезирование;
- шунтирование;
- эндартерэктомия.

Медикаментозное лечение

Для индукции ремиссии (3-6 мес) применяют преднизолон (*уровень доказательности 3, уровень рекомендации C*) per os в дозе 1-2 мг в сутки в течение 4-х недель с последующим снижением дозы до 0,3-0,7 мг/кг в течение 6-8 недель. Пероральный прием преднизолона сочетают с пульс-терапией метилпреднизолоном (*уровень доказательности 3, уровень рекомендации C*) в дозе 20-30 мг/кг/введение в течение 3-х последовательных дней в сочетании с метотрексатом (*уровень доказательности 2B, уровень рекомендации B*) в дозе 15 мг/м² (0,5-1 мг/кг) еженедельно или циклофосфамидом (*уровень доказательности 3, уровень рекомендации C*) в дозе 2,0 мг/кг в сутки per os в течение 2-3 месяцев или пульс-терапией циклофосфамидом (*уровень доказательности 3, уровень рекомендации C*) в дозе 0,5-0,75 мг/ м² 1 раз в 2 недели или 500-1000 мг/м² (максимально 1,2 гр) ежемесячно в течение 6 месяцев, или в дозе 15 мг/кг (максимально 1 гр) каждые 2 недели трижды, а затем каждые 3 недели. Предпочтительно внутривенное введение циклофосфамида.

При рефрактерном течении применяют ежедневный 2-х объемный плазмообмен (*уровень доказательности 3, уровень рекомендации C*) в течение 5 или 10 дней, внутривенный иммуноглобулин (*уровень доказательности 3, уровень рекомендации C*) в дозе 2 гр/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 недель или инфликсимаб (*уровень доказательности 3, уровень рекомендации C*) в дозе 5 мг/кг на введение внутривенно дважды в месяц.

Также используют препараты простагландинов – аналоги естественного простагландина E1. Препарат обладает выраженным сосудорасширяющим (на уровне артериол,

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

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

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

Для поддержания ремиссии (от 24 мес до 3 лет) применяют преднизолон в дозе 0,2–0,3 мг/кг орально в сочетании с метотрексатом (*уровень доказательности 2B, уровень рекомендации B*) в дозе 0,3–1 мг/кг подкожно (максимально – 30–40 мг/нед) еженедельно.

Для поддержания ремиссии также можно использовать азатиоприном (*уровень доказательности 1B, уровень рекомендации A*) пер os в дозе 2-3 мг/кг в день, реже микофенолата мофетилом (*уровень доказательности 3, уровень рекомендации C*) в дозе 600 мг/м² 2 раза в день. Также продолжают прием ацетилсалициловой кислоты 1-2 мг/кг 1 раз в день или дипиридамола 2,5 мг/кг перорально 2 раза в день.

В случае развития серьезного обострения на фоне поддерживающей терапии проводят однократное в/в введение циклофосфамида в дозе 750-1000 мг/м², если предварительно применялся циклофосфамид для перорального приема для индукции ремиссии. Лечение циклофосфамидом сочетают с пульс-терапией метилпреднизолоном в дозе 30 мг/кг

(максимально 1 гр) в/в в течение 3-х дней и ежедневным 2-х объемным плазмообменом (уровень доказательности 1B, уровень рекомендации A) в течение 5 или 10 дней.

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

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

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

Дозировки, побочные эффекты и алгоритм ведения пациентов, представлены в табл. 5.

Таблица 5. Дозы, побочные эффекты и алгоритм ведения пациентов на фоне терапии иммуносупрессивными препаратами, используемыми для лечения васкулитов

	Циклофосфамид	Азатиоприн	Микофенолата мофетил	Метотрексат
Дозировка	2–3 мг/кг 1 раз в день перорально 2–3 месяца; 0.5–1.0 г/м ² в/в ежемесячно	0.5–2.5 мг/кг 1 раз в день перорально в течение 1 года и более	(600 мг/м ² дважды в день)	10–15 мг/м ² /нед. перорально или подкожно (одинарная доза)
Побочные эффекты	Лейкопения; геморрагический цистит; обратимая алоpecia; бесплодие; лейкемия, лимфома, переходноклеточная карцинома мочевого пузыря	Диспепсические явления; гепатотоксичность; сыпь; лейкопения	Супрессия костного мозга; острая диарея; легочный фиброз	Миелотоксичность и интерстициальный пневмонит (снижение риска при приеме фолиевой кислоты), обратимое повышение трансаминаз, фиброз печени
Кумулятивная токсическая доза	Не описаны для онкологии; 500 мг/кг для азооспермии	Не описаны	Не описаны	Не описаны
Клинический мониторинг	Еженедельный ОАК на время проведения терапии (обычно 2–3 месяца); исходная и ежемесячная оценка функции почек и печени. Временная отмена и/или снижение дозы при нейтропении <1.5 × 10 ⁹ /л, тромбоцитопении <150 × 10 ⁹ /л или гематурии ОАК на 10 день при в/в введении. Снизить дозу при почечной или печеночной	Еженедельный ОАК в течение 1 месяца, затем каждые 3 месяца. Временная отмена и/или снижение дозы при нейтропении <1.5 × 10 ⁹ /л, тромбоцитопении <150 × 10 ⁹ /л	Каждые 2 недели ОАК в течение 2 месяцев, затем ежемесячно. Основные показатели функции печени и почек ежемесячно до нормализации состояния. Временная отмена и/или снижение дозы при нейтропении <1.5 × 10 ⁹ /л, тромбоцитопении <150 × 10 ⁹ /л либо при значительных побочных эффектах со	Исходно – рентгенография или КТ ОГК, ОАК и печеночные показатели, затем ОАК и печеночные показатели каждые 2 недели. Временная отмена и/или снижение дозы при повышении печеночных ферментов выше референтных значений, числе нейтрофилов <1.5 × 10 ⁹ /л, тромбоцитов <150 × 10 ⁹ /л или их быстром снижении; при развитии инфекций или диспепсических явлениях (тошнота, рвота, диарея).

	недостаточности до 250–300 мг/м ²		стороны ЖКТ	
--	--	--	-------------	--

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ В СТАЦИОНАРНЫХ УСЛОВИЯХ

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

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

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

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

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

Продолжительность лечения пациента в стационаре – 42 дня

Продолжительность лечения пациента в условиях дневного стационара – 14 дней

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

Ведение пациента, получающего инфликсимаб

Перед назначением инфликсимаба полное обследование на наличие туберкулеза:

— реакция Манту;

- Диаскинтест;
- квантифероновый тест;
- компьютерная томография органов грудной клетки.
- **При выявлении положительных туберкулиновых проб (папула > 5 мм), и/или очага в легких, и/или положительного квантиферонового теста:**
 - консультация фтизиатра;
 - туберкулиновые пробы с разведением для определения активности туберкулезного процесса.
- **При выявлении активного туберкулезного процесса:**
 - наблюдение у фтизиатра;
 - проведение специфической противотуберкулезной химиотерапии;
 - назначение инфликсимаба противопоказано.
- **При развитии аллергических реакций на инфузии инфликсимаба:**
 - при развитии инфузионных реакций на введение инфликсимаба препарат отменить.
- **При появлении в сыворотке крови антинуклеарного фактора и/или антител к ДНК:**
 - инфликсимаб отменить.
- **При острой или обострении хронической инфекции:**
 - инфузии и инъекции инфликсимаба не проводить;
 - начало терапии инфликсимабом (или возобновление) не ранее чем через неделю после выздоровления;
 - максимальная длительность перерыва между инфузиями инфликсимаба 12 нед.

Ведение пациента, получающего ритуксимаб в стационарных условиях

- **Условия для лечения ритуксимабом:**
 - осуществляется в специализированном лечебном учреждении, имеющем опыт ведения больных в состоянии выраженной иммуносупрессии;
 - наличие лабораторных и диагностических подразделений для своевременной диагностики состояний, связанных с развитием нежелательных явлений на фоне терапии ритуксимабом, а также отделения реанимации и интенсивной терапии.
- **При назначении ритуксимаба:**
 - ко-тримоксазол + триметоприм перорально в профилактической дозе 5 мг/кг/сутки постоянно, на время лечения ритуксимабом, а также в течение года после его отмены. Цель — профилактика пневмоцистной инфекции.
- **В случае катаральных явлений, лихорадки и «подкашливания»:**

- плановое введение ритуксимаба пропустить;
- компьютерная томография легких для исключения интерстициальной пневмонии;
- серологическое исследование крови с целью определения антител к пневмоцистам, хламидиям, микоплазмам, вирусу простого герпеса, цитомегаловирусу (ЦМВ), вирусу Эпштейна–Барр;
- исследование аспирата, мокроты (при ее наличии) для определения антигенов, хламидий, микоплазм, пневмоцист;
- исследование слюны и мочи, крови методом полимеразной цепной реакции для выявления активной репликации вирусов простого герпеса, ЦМВ, Эпштейна–Барр).
- **В случае интерстициальной пневмонии по данным КТ (еще до получения результатов лабораторных исследований):**
 - ко-тримоксазол + триметоприм 15 мг/кг/сутки внутривенно (по триметоприму) в течение 14–21 дня;
 - кларитромицин 15 мг/кг/сутки внутривенно в течение 14–21 дня;
 - цефтриаксон 50–100 мг/кг/сутки в течение 14 дней.
- **В случае активной герпетической, цитомегаловирусной, Эпштейна–Барр вирусной инфекции:**
 - ацикловир 5–10 мг/кг/введение внутривенно каждые 8 часов, или
 - ганцикловир 5 мг/кг/введение внутривенно каждые 12 часов в течение 14–21 дня;
 - человеческий нормальный внутривенный иммуноглобулин, содержащий IgG 0,2–0,5 г/кг/курс.
- **В случае тотального снижения сывороточного уровня всех иммуноглобулинов:**
 - человеческий нормальный внутривенный иммуноглобулин, содержащий IgA, IgG, IgM 2–8 мл/кг с интервалом 1 мес; если не достигается достаточный уровень IgG, или происходит быстрое его понижение, дозу можно увеличить до 16 мл/кг или сократить интервал между введениями.
- **В случае лейкопении и нейтропении с абсолютным числом нейтрофилов менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$:**
 - гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (филграстим) 5–10 мкг/кг/сутки 3–5 дней (при необходимости — дольше) подкожно до полной нормализации числа лейкоцитов и нейтрофилов.
- **В случае фебрильной нейтропении (нейтропения, сопровождающаяся лихорадкой):**
 - гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (филграстим) 5–10 мкг/кг/сутки подкожно до полной нормализации числа лейкоцитов и нейтрофилов;

— цефтриаксон 50–100 мг/кг/сутки внутривенно до восстановления лейкоцитарной формулы и прекращения лихорадки.

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

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

При неэффективности:

— меропенем 10–20 мг/кг/курс внутривенно;

— цефоперазон + сульбактам 40–80 мг/кг/сутки внутривенно;

— человеческий нормальный внутривенный иммуноглобулин, содержащий IgA, IgM, IgG, 5 мл/кг в течение 3 дней подряд. Необходимость повторного курса зависит от клинического течения болезни.

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

— наблюдение хирурга;

— местная терапия;

— антибактериальные препараты широкого спектра действия (амоксциллин, цефалоспорины 3-го и 4-го поколения).

• **В случае инфекции мочевыводящих путей:**

— бактериологическое исследование мочи;

— антибактериальные препараты;

— уросептики.

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

— инфузии ритуксимаба не проводятся;

— проведение инфузии не ранее чем через неделю после выздоровления.

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ В АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ

Амбулаторно-поликлиническая помощь оказывается в детском ревматологическом кабинете.

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

Ведение пациента, получающего ГК и иммунодепрессанты

- Осмотр врачом-ревматологом — 1 раз в мес.

- Клинический анализ крови (концентрация гемоглобина, число эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ) — 1 раз в 2 нед:
— при снижении числа лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов ниже нормы консультация ревматолога, при необходимости госпитализация.
- Анализ биохимических показателей (общий белок, белковые фракции, концентрация мочевины, креатинина, билирубина, калия, натрия, ионизированного кальция, трансаминаз, щелочной фосфатазы) — 1 раз в 2 нед:
— при повышении уровня мочевины, креатинина, трансаминаз, билирубина выше нормы консультация ревматолога, при необходимости госпитализация.
- Анализ иммунологических показателей (концентрация Ig A, M, G; СРБ) — 1 раз в 3 мес.
- Клинический анализ мочи — 1 раз в 2 нед.
- ЭКГ всем детям 1 раз в 3 мес.
- УЗИ брюшной полости, сердца, почек — 1 раз в 6 мес.
- Плановая госпитализация 2 раза в год для проведения полного обследования и при необходимости — коррекции терапии.
- Внеплановая госпитализация в случае обострения болезни.

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

Ведение пациента, получающего инфликсимаб

- Осмотр врачом-ревматологом — 1 раз в мес.
- Клинический анализ крови (концентрация гемоглобина, число эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ) — 1 раз в 2 нед:
— при снижении числа лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов ниже нормы — пропустить плановое введение препарата;
— консультация в специализированном ревматологическом отделении, инициировавшем терапию ГИБП;
— возобновление введения препарата после восстановления гематологических показателей.
- Анализ биохимических показателей (общий белок, белковые фракции, концентрация мочевины, креатинина, билирубина, калия, натрия, ионизированного кальция, трансаминаз, щелочной фосфатазы) — 1 раз в 2 нед:
— при повышении уровня мочевины, креатинина, трансаминаз, билирубина выше нормы пропустить введение препарата;
— консультация в специализированном ревматологическом отделении, инициировавшем терапию ГИБП;

— возобновление введения препарата после восстановления гематологических показателей.

- Анализ иммунологических показателей (концентрация Ig A, M, G; СРБ, РФ, АНФ, антитела к двуспиральной ДНК) — 1 раз в 3 мес.

Ведение пациента, получающего ритуксимаб

- Осмотр врачом-ревматологом — 1 раз в 14 дней.
- Клинический анализ крови — 1 раз в 14 дней (гемоглобин, число эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ).
- В случае лейкопении и нейтропении с абсолютным числом нейтрофилов менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$:
 - консультация в специализированном ревматологическом отделении, инициировавшем терапию ритуксимабом;
 - введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (филграстим) 5×10 мкг/кг массы тела в сутки подкожно в течение 3–5 дней, при необходимости дольше, до полной нормализации числа лейкоцитов и нейтрофилов.
- В случае фебрильной нейтропении:
 - введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (филграстим) 5–10 мкг/кг массы тела в сутки подкожно в течение 3–5 дней, при необходимости дольше, до полной нормализации числа лейкоцитов и нейтрофилов;
 - назначение антибактериальных препаратов широкого спектра действия для предотвращения развития нейтропенического сепсиса (цефтриаксон 50–100 мг/кг внутримышечно или внутривенно);
 - срочная госпитализация в детское ревматологическое отделение Федерального центра, инициировавшее терапию ритуксимбом;
 - пропустить плановый прием иммунодепрессантов.
- В случае катаральных явлений, лихорадки:
 - консультация в специализированном ревматологическом отделении, инициировавшем терапию ритуксимабом;
 - компьютерная томография легких для исключения интерстициальной (атипичной) пневмонии (на раннем этапе протекает, как правило, бессимптомно, с последующим развитием дыхательной недостаточности);
 - назначение котримаксозола + триметоприма 15 мг/кг/сутки, кларитромицина 15 мг/кг/сутки, цефтриаксона 50–100 мг/кг внутримышечно или внутривенно;
 - пропустить плановый прием иммунодепрессантов;
 - срочная госпитализация в детское ревматологическое отделение Федерального центра, инициировавшее терапию ритуксимабом.

- Анализ биохимических показателей (общий белок, белковые фракции, концентрация мочевины, креатинина, билирубина, калия, натрия, ионизированного кальция, трансаминаз, щелочной фосфатазы) — 1 раз в 2 нед;
 - при повышении уровня мочевины, креатинина, трансаминаз, билирубина выше нормы пропустить прием иммунодепрессантов;
 - консультация в специализированном ревматологическом отделении, инициировавшем терапию ритуксимабом;
 - пропустить плановый прием иммунодепрессантов;
 - возобновление приема иммунодепрессантов после восстановления гематологических показателей.
- Анализ иммунологических показателей (концентрация Ig A, M, G; СРБ, РФ, АНФ) — 1 раз в 3 мес.
- Клинический анализ мочи — 1 раз в 2 нед.
- ЭКГ — 1 раз в 3 мес.
- УЗИ брюшной полости, сердца, почек — 1 раз в 6 мес.
- Плановая госпитализация 2 раза в год для проведения полного обследования и при необходимости — коррекции терапии.
- Внеплановая госпитализация в случае обострения болезни.

Ведение всех пациентов с неспецифическим аортоартериитом

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

ПОКАЗАНИЯ К ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИМ КОНСУЛЬТАЦИЯМ

1. Оценка показаний к госпитализации пациентов в ревматологическое отделение Федерального центра.
2. Консультация тяжелых пациентов с неспецифическим аортоартериитом для решения вопроса о необходимости и безопасности транспортировки больного в Федеральный центр.
3. Консультация пациентов без установленного диагноза с подозрением на неспецифический аортоартериит.
4. Консультация нетранспортабельных больных с неспецифическим аортоартериитом для решения вопроса о диагностике и лечении.
5. Пациентам с неспецифическим аортоартериитом при неэффективности терапии иммунодепрессантами в течение 3-х месяцев консультация для решения вопроса об инициации терапии генно-инженерными биологическими препаратами.
6. Пациентам с неспецифическим аортоартериитом при неэффективности терапии генно-инженерными биологическими препаратами в течение 3-х месяцев консультация для решения вопроса о переключении на другой генно-инженерный биологический препарат.
7. Коррекция терапии при непереносимости противоревматических препаратов у пациентов с неспецифическим аортоартериитом.
8. Консультация больных неспецифическим аортоартериитом, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи.

ПРОФИЛАКТИКА

Первичная профилактика не разработана, поскольку этиология аортоартериита окончательно не установлена.

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

- диспансерное наблюдение;
- длительное проведение поддерживающей терапии, разработанной с учетом индивидуальных особенностей пациента и варианта болезни;
- постоянный контроль безопасности проводимого лечения и при необходимости его коррекция;
- обеспечение охранительного режима (ограничение психо-эмоциональных и физических нагрузок, при необходимости обучение детей на дому, посещение школы лишь при получении стойкой клинико-лабораторной ремиссии, ограничение контактов для уменьшения риска развития инфекционных заболеваний);

- предохранение от инсоляции и применения УФО (использование солнцезащитных кремов, ношение одежды, максимально закрывающей кожу, головных уборов с полями, отказ от поездок в регионы с высоким уровнем инсоляции);
- индивидуальный подход к вакцинации (вакцинация детей может проводиться только в период полной ремиссии заболевания, при длительном ее сохранении по индивидуальному графику); введение гамма-глобулина осуществляется только при абсолютных показаниях.

ИСХОДЫ И ПРОГНОЗ

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. Течение заболевания разнообразное. 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. Долгосрочная смертность при длительном наблюдении составляет 10-30%. Основные причины: застойная сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, разрыв аневризм, почечная недостаточность.

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.

СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лыскина Г.А. Системные васкулиты. В кн.: Рациональная фармакотерапия детских заболеваний / под ред. А.А. Баранова, Н.Н. Володина, Г.А. Самсыгиной. — М.: Литтера, 2007. — С. 842–871.
2. 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.
3. Johnston S.L., Rock R.J., Gompels M.M. Takayasu arteritis: a review // *Journal of clinical pathology.* — 2002; 55(7): 481–486 (PMID: 12101189).
4. Moriwaki R., Noda M., Yajima M., Sharma B.K. et al. Clinical manifestations of Takayasu arteritis in India and Japan – new classification of angiographic findings. *Angiology.* 1997; 48: 369–79.
5. Ozen S., Ruperto N., Dillon M.J. et al. EULAR/PReS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides // *Ann. Rheum. Dis.* — 2006; 65: 936–941.

6. Ozen S., Pistorio A., Iusan S.M. et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schonlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69: 798–806.
7. Vanoli M., Bacchiani G., Origgi L., Scorza R. Takayasu's arteritis: a changing disease // *Journal of nephrology.* — 2001; 14(6): 497–505.