



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Гранулематоз Вегенера

МКБ 10: **M31.3**

Возрастная категория: **дети**

ID: **KP481**

Год утверждения: **2017**

Профессиональные ассоциации:

- **Союз педиатров России**

Оглавление

Ключевые слова.....	5
Список сокращений.....	6
Термины и определения.....	7
1. Краткая информация.....	9
1.1 Определение.....	9
1.2 Этиология и патогенез.....	9
1.3 Эпидемиология.....	9
1.5 Классификация.....	10
2. Диагностика.....	11
2.1 Жалобы и анамнез.....	11
2.2 Физикальное обследование.....	12
2.3 Обследование пациентов с подозрением на ГВ.....	16
2.3.1 Лабораторная диагностика.....	16
2.3.2 Инструментальная диагностика.....	21
2.3.3 Иная диагностика.....	25
2.4. Обследование пациентов с подтвержденным диагнозом гранулематоз Вегенера в стадии активной болезни.....	27
2.4.1 Лабораторная диагностика.....	27
2.4.2. Инструментальная диагностика.....	30
2.4.3 Иная диагностика.....	33
2.5. Обследование пациентов в стадии неактивной болезни, получающих ГК, иммунодепрессанты и ГИБП.....	34
2.5.1 Лабораторная диагностика.....	34
2.5.2 Инструментальная диагностика.....	36
2.5.3. Иная диагностика.....	38
3. Лечение.....	39
3.1 Консервативное лечение.....	39
3.2 Хирургическое лечение.....	44
3.3 Немедикаментозное лечение.....	45
4. Реабилитация.....	45
5. Профилактика и диспансерное наблюдение.....	45
6. Дополнительная информация, влияющая на исход заболевания/ синдрома.....	46
6.1 Ведение пациентов в условиях стационара.....	46
6.1.1 Ведение пациентов перед назначением/сменой иммунодепрессантов и/или ГИБП.....	47

6.1.2 Ведение пациентов, получающих ГК и иммунодепрессанты	48
6.1.2 Ведение пациентов, получающих ГИБП	49
6.1.2.1 Ведение пациентов, получающих инфликсимаб.	49
6.1.2.2 Ведение пациентов, получающих ритуксимаб	50
6.2 Ведение пациентов в амбулаторных условиях	53
6.2.1 Ведение пациентов, получающих ГК и иммунодепрессанты	53
6.2.2 Ведение пациентов, получающих ГИБП	55
6.2.2.1 Ведение пациентов, получающих ритуксимаб	55
6.2.3.2 Ведение пациентов, получающих инфликсимаб	59
6.3 Исходы и прогноз	61
Критерии оценки качества медицинской помощи	61
Список литературы.....	64
Приложение А1. Состав рабочей группы	66
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	67
Приложение А3. Связанные документы.....	69
Приложение Б. Алгоритм ведения пациентов.....	70
Приложение В. Информация для пациентов.....	71
Приложение Г. Расшифровка примечаний.....	73

Ключевые слова

- Гранулематоз Вегенера
- Жалобы
- Анамнез
- Физикальное обследование
- Диагностика
- Лечение
- Алгоритмы лечения
- Ведение в стационарных условиях
- Ведение в амбулаторно-поликлинических условиях
- Информация для пациентов

Список сокращений

- АД** – Артериальное давление
- АКР** - Американская коллегия ревматологов
- АКРпеди** – Педиатрические критерии Американской коллегии ревматологов
- АНФ** – Антинуклеарный фактор
- АНСА**– Анти-нейтрофильные цитоплазматические антитела
- АЦЦП** – Антитела к цитруллинированному пептиду
- ВЗК** – Воспалительные заболевания кишечника
- ВИЧ** – Вирус иммунодефицита человека
- ГВ** – Гранулематоз Вегенера
- ГИБП** – Генно-инженерные биологические препараты
- ГК** – Глюкокортикоиды
- ГН**- Гломерулонефрит
- ГПА** – Гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера)
- ДНК** – Дезоксирибонуклеиновая кислота
- ЖКТ** – Желудочно-кишечный тракт
- КТ** – Компьютерная томография
- ЛС** – Лекарственное средство
- ЛФК** – Лечебная физкультура
- МЕ** – Международная единица
- МНО** – Международное нормализованное отношение
- МПА** – микроскопический полиангиит
- МРА** – Магнитно-резонансная ангиография
- МРТ** – Магнитно-резонансная томография
- НПВП** – Нестероидные противовоспалительные препараты
- ОРИ** – Острая респираторная инфекция
- РФ** – Ревматоидный фактор
- СОЭ** – Скорость оседания эритроцитов
- СРБ** – С-реактивный белок
- УЗИ** – Ультразвуковое исследование
- УЗ-доплерография** – Ультразвуковая доплерография
- УФО** – Ультрафиолетовое облучение
- ФНО** – Фактор некроза опухоли
- ЦНС** – Центральная нервная система
- ЦМВ** – Цитомегаловирус

ЭКГ – Электрокардиография
ЭхоКГ – Эхокардиография
ЮИА – Ювенильный идиопатический артрит
ЮАС – Ювенильный анкилозирующий спондилит
ЮС – Ювенильный саркоидоз
EULAR – Европейская лига против ревматизма
GPPs – Good Practice Points (доброкачественная практика)
HLA – Главный комплекс гисто-совместимости человека
PreS – Европейское общество детских ревматологов
PRINTO – Международная педиатрическая ревматологическая организация по клиническим исследованиям

Термины и определения

1. Краткая информация

1.1 Определение

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

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

1.2 Этиология и патогенез

Этиология заболевания неизвестна. Предполагается связь начала болезни с воздействием инфекционного агента. Некоторые исследователи отмечают связь между ГВ с предшествующей гнойной инфекцией или туберкулезом респираторного тракта. Показано более тяжелое течение ГВ 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 ГВ связан с развитием распространенного воспаления мелких сосудов и одновременным формированием периваскулярных и экстравазальных гранул макрофагального типа с клетками Лангханса в пораженных органах и тканях. Серологическим маркером болезни являются антитела к цитоплазме нейтрофилов, которые связываются с антигенами, экспрессируемыми нейтрофилами (протеиназой-3, миелопероксидазой и др.), и могут вызвать дегрануляцию этих клеток с высвобождением протеолитических ферментов. Обсуждаются и другие патогенетические механизмы: иммунокомплексное поражение сосудистой стенки, лимфоцитарные цитотоксические реакции и др.

1.3 Эпидемиология

Гранулематоз Вегенера – редкое заболевание. Его распространенность в популяции составляет 25–60 на 1 млн, заболеваемость – 3–12 на 1 млн человек. Заболеваемость ГВ в европейских странах за последние 30 лет возросла в 4 раза. Отмечено учащение новых случаев заболевания в осенне-зимний период. Частота развития ГВ у детей до конца не известна. Исследования в американской и норвежской популяции показали, что в 1980-

1990-х гг. заболеваемость ГВ составила 0,6-0,8 на 100 тыс населения в год. Из них 7% заболели в возрасте до 16 лет, 3,3% - в возрасте до 20 лет. Заболевание чаще развивается у девочек в подростковом возрасте.

1.5 Классификация

Утвержденной классификации ГВ нет.

Диагностические критерии Гранулематоза Вегенера (табл. 1)

Диагноз ГВ 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.

Таблица 1 - Диагностические критерии гранулематоза Вегенера (EULAR/PRINTO/PreS, 2010).

Критерии	Определение
1. Патоморфология	Гранулематозное воспаление в стенке артерии, периваскулярной или экстраваскулярной зоне
2. Поражение верхних дыхательных путей	Хроническое гнойное или геморрагическое воспаление полости носа, носовые кровотечения, корки, гранулемы Перфорация носовой перегородки, седловидная деформация носа Хронический или рецидивирующий синусит
3. Поражение гортани, трахеи и бронхов	Заглоточный, трахеальный или бронхиальный стеноз
4. Поражение легких	Узлы, полости или фиксированные инфильтраты по данным рентгенологического или КТ-обследования
5. ANCA	Наличие ANCA по данным иммунофлюоресцентного исследования или ИФА (MPO/p, PR3/c ANCA)
6. Поражение почек	Протеинурия > 0,3 г/сут или альбумин/креатинин > 30 ммоль/мг в утренней порции мочи Гематурия или число эритроцитов > 5 клеток в поле зрения Снижение клубочковой фильтрации по формуле Шварца < 50% от нормы Некротизирующий пауцимунный гломерулонефрит
Диагноз гранулематоза Вегенера устанавливают при наличии по меньшей мере 3 из 6	

2. Диагностика

2.1 Жалобы и анамнез

В дебюте заболевания наиболее часто пациенты могут жаловаться на повышение температуры до субфебрильных-фебрильных цифр, недомогание, слабость, анорексию, потерю массы тела, геморрагические высыпания на коже, боли в мышцах, суставах, припухание суставов, затруднение носового дыхания, кровотечения из носа, отек спинки носа, деформацию носовой перегородки, отек половины лица, гнусавость голоса, охриплость голоса, исчезновение обоняния, чувство нехватки воздуха, надсадный кашель, кровохарканье, головные боли, головокружение, выраженные боли в животе, примеси крови в стуле, тошноту, покраснение глаз, боли в глазном яблоке, слезотечение, светобоязнь, увеличение глазного яблока и его «вытирание» из глазницы, язвы во рту, снижение слуха, отеки на лице и ногах.

Неспецифические симптомы в дебюте заболевания развиваются у 89% пациентов, поражение легких – у 80%; уха, носа и горла – у 80%, поражение почек – у 75% пациентов. Отказ от пищи вплоть до анорексии появляется у 50% больных и может отмечаться как в дебюте, так и при обострении заболевания. Верхние отделы дыхательной системы в дебюте заболевания поражаются чаще (91-96%), чем нижние отделы. У подавляющего большинства пациентов в дебюте заболевания развивается полиорганное поражение.

- Рекомендуется провести анализ гинекологического и акушерского анамнеза матери [2, 3, 4, 5].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *необходимо собрать данные о течении предыдущих беременностей. Выяснить, имели ли место внутриутробная гибель плода, хроническое невынашивание беременности, преждевременные роды, первичное или вторичное бесплодие. Данные о течение настоящей беременности (вредности, с которыми мать имела дело во время беременности, гестозы первой и второй половины, угрозы прерывания на ранних и поздних сроках, анемия беременных, перенесенные заболевания во время беременности). Данные о течение родов (своевременность родов, длительность безводного промежутка, длительность первого и второго периодов родов, характер околоплодных вод, своевременность отделения плаценты и ее качество).*

- Рекомендуется провести анализ анамнеза жизни ребенка [2, 3, 4, 5].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: особое внимание необходимо обратить на клинические проявления инфекций, наличие контакта с больным туберкулезом; аллергических реакций, а также реакций на профилактические прививки; наличие животных, птиц в доме.

- Рекомендуется провести анализ наследственного анамнеза [2, 3, 4, 5].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: Необходимо выявить наличие родственников с ревматическими болезнями.

- Рекомендуется провести анализ анамнеза заболевания [2, 3, 4, 5].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: необходимо выяснить, что предшествовало развитию болезни (физическая, психологическая травма, ОРВИ, бактериальная инфекция, вакцинация, инсоляция); получал ли пациент антибактериальные препараты: какие, какова была их доза и продолжительность приема. Необходимо установить характер дебюта, а также особенности и длительность течения заболевания.

В естественном течении ГВ выделяют 3 периода: 1-й период характеризуется начальными проявления с локальными изменениями верхних дыхательных путей, среднего уха или глаз; 2-й – генерализацией с поражением внутренних органов (в первую очередь легких и почек); 3-й (терминальный) – развитием 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

2.2 Физикальное обследование

- Рекомендуется провести оценку общего состояния [2, 3, 4, 5].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *общее состояние может быть средней тяжести, иногда тяжелое. Тяжесть состояния определяется выраженностью общих симптомов, распространенностью поражения. В редких случаях уже в дебюте заболевания и при дальнейшем течении у пациентов развивается кислородозависимость, потребность искусственной вентиляции легких, почечная недостаточность, подглоточный стеноз.*

- Рекомендуется оценить наличие лихорадки [2, 3, 4, 5].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *лихорадка наблюдается у 50% больных. Температура тела высокая, постоянная (иногда по типу ремиттирующей). Эффект от применения антибактериальных препаратов отсутствует.*

- Рекомендуется провести осмотр кожных покровов [2, 3, 4, 5].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *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.*

- Рекомендуется провести осмотр, пальпацию всех групп суставов, оценить цвет кожи над суставом, местную температуру, наличие отека и боли; походку [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *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.*

- Рекомендуется оценить степень поражения мышц [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *для ГВ характерны миалгии.*

- Рекомендуется провести пальпацию лимфатических узлов для оценки наличия лимфаденопатии [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: лимфатические узлы, как правило, подвижные, безболезненные, не спаянные между собой и с подлежащими тканями, мягко- или плотноэластической консистенции, размером до 1,5 см.

- Рекомендуется провести обследование сердечно-сосудистой системы: перкуссию границ и аускультацию сердца и сосудов, пальпацию сосудов, определение пульса и артериального давления (АД) [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: поражение сердца выявляется у 15–25% больных и служит исходом васкулита и гранулематоза. Развиваются миокардит, перикардит, эндокардит и порок митрального или трехстворчатого клапана вследствие фибриноидного некроза и гранулематоза эндокарда и клапанов сердца. Также характерны коронарит, болевой или безболевой инфаркт миокарда, артериит сосуда, питающего синусовый или атриовентрикулярный (АВ) узел. При обследовании выявляется расширение границ сердца, аускультативно приглушенность сердечных тонов, тахикардия, пароксизмальная тахикардия; органический шум над митральным и/или аортальным клапаном.

Пульс и АД определяются на симметричных участках. Пульс в пределах нормальных значений, может быть значительно учащен, АД – нормальное или выявляется артериальная гипертензия.

Пальпация магистральных сосудов при ГВ безболезненная, шумы над аортой и отходящими от нее артериями не выслушиваются, синдрома асимметрии пульса и артериального давления не определяется.

- Рекомендуется провести обследование дыхательной системы: оценить форму носа, наличие гнусавости, кровянистого отделяемого из полости носа, грубого стридорозного дыхания, определить наличие цианоза, затруднения дыхания, частоту дыхания; провести перкуссию и аускультацию легких [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: поражение верхних дыхательных путей: ринит и синусит наблюдаются у 100% больных. Этот первый по частоте и диагностической значимости признак ГВ, проявляется заложенностью носа с гнойно-кровянистыми выделениями, образованием сухих корок и носовыми кровотечениями, а также снижением или отсутствием обоняния. При осмотре выявляются локальные отеки в области спинки носа или одной половины лица. Формирование седловидного носа наблюдается в 10–20% случаев.

Боль в горле, охриплость голоса, стридорозное дыхание свидетельствуют о язвенно-некротическом поражении слизистых оболочек с вовлечением глотки, гортани и трахеи.

Поражение легких развивается у 56–100% больных ГВ. Это 2-й по частоте и диагностической значимости признак ГВ. У 25% больных он может быть первым симптомом заболевания. Пациенты жалуются на кашель, иногда надсадный, боль в грудной клетке, кровохарканье, одышку. При физикальном обследовании перкуторный звук с коробочным оттенком, участками притупления; аускультативно могут выслушиваться сухие свистящие хрипы, стридорозное дыхание, амфорическое дыхание. Может выявляться одышка смешанного типа. У некоторых пациентов аускультативная картина очень скудная. 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.

- Рекомендуется провести физикальное обследование ЖКТ: осмотреть полость рта, перкуторно определить размеры печени и селезенки, провести пальпацию живота [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *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. 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.

Перкуторно возможно выявление увеличения размеров печени и селезенки, пальпаторно - выраженная болезненность в эпигастрии, точках проекции 12-перстной кишки, поджелудочной железы, в области края печени, по ходу кишечника.

- Рекомендуется провести физикальное обследование мочевыделительной системы: определить наличие отеков, артериальной гипертензии, оценить диурез [2, 3, 4, 5].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: поражение почек в дебюте ГВ выявляется у 75% пациентов. Это 3-й классический признак гранулематоза Вегенера. У некоторых пациентов клинические симптомы нефропатии появляются через несколько месяцев от начала болезни. Мочевой синдром проявляется гематурией, протеинурией, цилиндрурией, нефротический синдром – протеинурией, гипопротеинемией, отеками, гиперхолестеринемией. Почечная недостаточность развивается почти у 50% больных через 24–36 мес от дебюта заболевания. Фульминантное течение отмечается в 10–20% случаев. Артериальная гипертензия развивается вслед за мочевым синдромом, обычно к концу 1-го года болезни.

- Рекомендуется у детей с подозрением на ГВ перед назначением противоревматической терапии исключить заболевания, которые могут протекать с похожей клинической симптоматикой [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: заболевания, которые следует исключить при постановке диагноза: туберкулез, грибковые (актиномикоз), гельминтозные инфекции (эхинококкоз, трихинеллез, цистициркоз), бруцеллез, при которых развивается гранулематозное воспаление; онкологические заболевания; системная красная волчанка; ANCA положительный язвенный колит; смешанное заболевание соединительной ткани; синдром Гудпасчера; у маленьких детей – гранулематозная болезнь.

2.3 Обследование пациентов с подозрением на ГВ

Обследование детей с целью проведения дифференциальной диагностики значительно шире, чем обследование пациентов с уже установленным диагнозом. Необходимо провести определенные лабораторные тесты и инструментальные исследования.

2.3.1 Лабораторная диагностика

- Рекомендуется проведение клинического анализа крови всем пациентам [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: при генерализованном варианте ГВ выявляются нейтрофильный лейкоцитоз, эозинофилия, тромбоцитоз, нормохромная, нормоцитарная анемия, значительное повышение СОЭ. При ограниченной форме заболевания и/или на ранних стадиях показатели периферической крови могут быть в пределах нормальных значений и несколько повышенными.

- Рекомендуется исследование коагулограммы [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: Для ГВ характерны изменения в системе гемостаза по типу гиперкоагуляции.

- Рекомендуется проведение биохимического анализа крови всем пациентам для установления диагноза и исключения других ревматических и неревматических болезней [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: определяются концентрации общего белка, альбумина, общего билирубина (прямая, непрямая фракции), креатинина, мочевины, мочевой кислоты, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), щелочной фосфатазы (ЩФ), креатинфосфокиназы (КФК), электролитов, триглицеридов, ферритина, амилазы.

Гипопротеинемия, гиперхолестеринемия свидетельствуют о развитии нефротического синдрома. Повышение КФК, ЛДГ – о развитии инфаркта миокарда, АЛТ, АСТ, ЛДГ, ЩФ – о поражении печени; креатинина, мочевины, мочевой кислоты, калия – о развитии почечной недостаточности, панкреатической амилазы – панкреатита, панкреонекроза.

- Рекомендуется проведение иммунологического анализа крови всем пациентам для установления диагноза, исключения других ревматических болезней и неревматических болезней [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: определяются концентрации иммуноглобулинов (Ig) G, A, M, C-реактивного белка (СРБ), ревматоидный фактор (РФ), комплемент (СО), антистрептолизин О (АСЛО), антинуклеарный фактор (АНФ), антитела к двуспиральной ДНК, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), антитела к двуспиральной ДНК, анти RO антитела, анти LA антитела, антинейтрофильные антитела (ANCA), SLC70, антитела к рибонуклеопротеину (РНП), антитела к кардиолипинам, к $\beta 2$ гликопротеинам.

Для ГВ в острой фазе характерно: повышение концентрации СРБ, положительный АНФ – у 20-36%, положительный РФ – у 50% пациентов, повышение концентрации IgA; положительные антитела к кардиолипинам и $\beta 2$ гликопротеинам; положительные ANCA.

ANCA (антитела к цитоплазме нейтрофилов) гетерогенная группа аутоантител, формирующихся при ГВ. Действие ANCA направлено против ферментов, содержащихся в гранулах полиморфноядерных лейкоцитов. Методом иммунофлюоресцентной микроскопии ANCA определяются преимущественно в цитоплазме (cANCA), и перинуклеарно (pANCA). Антигеном-мишенью для cANCA является протеиназа-3 (PR-3). cANCA высоко чувствительны и специфичны для ГВ, но также могут выявляться и при MPA and CSS. Антигеном – мишенью для pANCA является миелопероксидаза (MPO). pANCA ассоциируются с MPA и CSS, но могут определяться и у 10% пациентов с ГВ. ГВ от ANCA-ассоциированных васкулитов отличает высокая специфичность PR3-ANCA и наличие гранулем.

Антитела к цитоплазме нейтрофилов (ANCA) – anti-PR3 ANCA (антитела к протеиназе-3, c-ANCA) положительны у 86% пациентов с ГВ; anti-MPO pANCA (антитела к миелопероксидазе) – у 14% пациентов. У 10% больных с гистологически доказанным ГВ (преимущественно при локальном варианте болезни) ANCA не определяются.

Наличие ANCA значительно сужает круг дифференциальной диагностики; при гистологически подтвержденном диагнозе ГВ – позволяет мониторировать активность заболевания и прогнозировать развитие его обострений.

При ГВ антитела к двуспиральной ДНК, анти RO антитела, анти LA антитела, SLC70, антитела к рибонуклеопротеину (РНП) не определяются.

- Рекомендуется проведение клинического анализа мочи, микроскопического исследования осадка мочи; суточной экскреции эритроцитов, лейкоцитов, цилиндров, белка всем пациентам с подозрением на ГВ [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарий: *проводится всем пациентам для дифференциальной диагностики с болезнями почек и исключения других ревматических, неревматических болезней и ятрогенных осложнений.*

Мочевой синдром проявляется гематурией, протеинурией, цилиндрурией, нефротический синдром – протеинурией.

- Рекомендуется проведение прокальцитонинового теста пациентам с фебрильной лихорадкой [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарий: *проводится для дифференциальной диагностики с острым воспалительным ответом (сепсисом). При остром воспалительном ответе*

значение будет высоким. При ГВ без инфекционных осложнений прокальцитониновый тест – отрицательный.

- Рекомендуется определение иммунофенотипа лимфоцитов [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится пациентам, часто болеющим вирусными, гнойными бактериальными инфекциями и грибковыми, в том числе оппортунистическими инфекциями, для выявления иммунодефицитного состояния.*

- Рекомендуется проведение микробиологического исследования сред, реакции связывания комплемента (РСК), реакции иммунофлюоресценции (РИФ) для выявления *Actinomyces albus* [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится для дифференциальной диагностики с ГВ у пациентов с признаками иммунодефицита и нетипичным течением заболевания*

- Рекомендуется проведение кожной пробы с туберкулином (реакция Манту), Диаскинтест [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится всем пациентам для исключения туберкулеза*

- Рекомендуется определение антител классов А, М, G к *Salmonella enterica*, *Yersinia enterocolitica*, *Y. pseudotuberculosis*, *Chlamydia trachomatis*, *C. psittaci*, *C. pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится всем пациентам для выявления/исключения инфицированности бактериями кишечной группы, микоплазмами и хламидиями.*

- Рекомендуется проведение бактериологического исследования слизи с миндалин и с задней стенки глотки на аэробные и факультативно анаэробные микроорганизмы [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *исследование проводится пациентам, часто болеющим острой респираторной инфекцией (ОРИ), бронхитами, пневмониями, патологией ЛОР-органов.*

- Рекомендуется молекулярно-биологическое исследование (ПЦР) крови на определение ДНК *Brucella Bacteria* [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: проводится пациентам с ограниченным поражением или с вовлечением в процесс одного органа для исключения бруцеллеза у пациентов, у которых есть данные о наличии контакта с козами, овцами, коровами, свиньями, собаками, а также об употреблении сырого молока, сыра, изготовленного из не пастеризованного молока.

- Рекомендуется проведение реакции Райта и пробы Брюне [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: проводится пациентам с ограниченным поражением или с вовлечением в процесс одного органа для исключения бруцеллеза на ранних стадиях у пациентов, у которых есть данные о наличии контакта с козами, овцами, коровами, свиньями, собаками и/или употреблении сырого молока, сыра, изготовленного из не пастеризованного молока.

- Рекомендуется проведения пробы Кумбса [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: проводится пациентам с ограниченным поражением или с вовлечением в процесс одного органа для исключения хронической стадии течения бруцеллеза у пациентов, у которых есть данные о наличии контакта с козами, овцами, коровами, свиньями, собаками и/или употреблении сырого молока, сыра, изготовленного из не пастеризованного молока.

- Рекомендуется определение серологического исследования крови для исключения *Taenia solium*, *Trichinella spiralis*, *Echinococcus* [2, 3, 14].

Комментарии: исследование проводится пациентам с ограниченным поражением или с вовлечением в процесс одного органа для исключения гельминтозов – цистицеркоза, трихинеллеза, эхинококкоза, которые сопровождаются образованием гранул, у пациентов, у которых есть данные об употреблении в пищу мяса не обработанного мяса диких животных, свиней, сала; сырого не пастеризованного молока; о контакте с охотничьими собаками, овцами, коровами, лошадьми.

- Рекомендуется проведение микробиологического исследования крови и мочи [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится всем пациентам для дифференциальной диагностики с острым воспалительным ответом (сепсисом) для исключения бактериемии.*

- Рекомендуется проводить исследование кала на кальпротектин [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится пациентам с клиническими признаками воспалительных заболеваний кишечника и/или наличием у родственников первой и/или второй линии родства воспалительных заболеваний кишечника.*

- Рекомендуется исследование биоптата слизистой оболочки желудка на наличие *Helicobacter pylori* [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится при наличии патологии верхних отделов ЖКТ по данным эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС).*

2.3.2 Инструментальная диагностика

- Рекомендуется проведение комплексного ультразвукового исследования (УЗИ) внутренних органов всем пациентам [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводят УЗИ органов брюшной полости, почек, лимфатических узлов. Могут выявляться инфаркты печени и/или селезенки, признаки панкреатита, панкреонекроза, холестаза; УЗ-признаки инфаркта почки; нефрита, нарушений почечного кровотока с обеднением его по периферии, нарушением дифференцировки почечных слоев.*

- Рекомендуется проведение эхокардиографии (ЭхоКГ) всем пациентам [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *выявляются УЗ-признаки миокардита, перикардита, поражения митрального и/или аортального клапанов, коронарита, нарушений функции сердца.*

- Рекомендуется проведение электрокардиографии (ЭКГ) всем пациентам [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *при ВГ на ЭКГ могут выявляться изменения, характерные для ишемии миокарда; нарушения ритма сердца (полная АВ-блокада, пароксизмальная*

тахикардия, мерцание предсердий, суправентрикулярная тахикардия), что свидетельствует об артериите сосуда, питающего синусовый или атриовентрикулярный (АВ) узел.

- Рекомендуется проведение функции внешнего дыхания [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: проводится всем пациентам. При поражении легких определяется нарушение легочной вентиляции по обструктивному типу.

- Рекомендуется проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) и магнитно-резонансной ангиографии (МРА) [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится всем пациентам для выявления/исключения венозного/артериального тромбоза*

- Рекомендуется проведение КТ/МРТ в сосудистом режиме головного мозга [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится пациентам для исключения/подтверждения инсульта, тромбоза сосудов мозга*

- Рекомендуется проведение ЭГДС с биопсией слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится всем пациентам. Могут выявляться эрозивно-язвенное поражение верхних отделов ЖКТ, псевдоопухли желудка вследствие образования гранулемы в его слизистой оболочке.*

- Рекомендуется проведение толстокишечной эндоскопии, видеоэндоскопии, биопсии прямой кишки с помощью видеоэндоскопических технологий, гистологическое исследование препарата слизистой оболочки различных отделов толстой кишки [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится пациентам с кишечными кровотечениями; пациентам с клиническими признаками воспалительных заболеваний кишечника и/или в значительной мере повышенным кальпротектином для дифференциальной диагностики с воспалительными заболеваниями кишечника.*

- Рекомендуется проведение бронхоскопии [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится пациентам с поражением верхних дыхательных путей и легких. При бронхоскопии могут выявляться диффузный эрозивный бронхит с сужением и рубцовой деформацией бронхов, подглоточный стеноз, сужение трахеи, гранулемы.*

- Рекомендуется проведение КТ органов грудной полости (при необходимости – с внутривенным болюсным контрастированием) [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится всем пациентам для подтверждения/исключения поражения легких при ГВ, а также для дифференциальной диагностики с другими ревматическими болезнями, туберкулезом, саркоидозом, объемными образованиями.*

При ГВ на компьютерных томограммах 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, а также геморрагический альвеолит.

- Рекомендуется проведение КТ костей лицевого скелета [2, 3, 14].

Комментарии: *проводится всем пациентам. Выявляются утолщение слизистой оболочки придаточных пазух носа; помутнение фронтальных и гайморовых пазух; деструктивные изменения носовой перегородки, решетчатой кости, верхнечелюстной пазухи и орбиты, седловидная деформация носа.*

- Рекомендуется проведение МРТ головы и шеи [2, 3, 14].

Комментарии: *проводится всем пациента. Выявляется выраженность воспалительных изменений слизистых оболочек, гранулемы в области носа, орбит, сосцевидного отростка, верхних отделов дыхательных путей, подглоточный стеноз.*

- Рекомендуется проведение КТ и МРТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза (при необходимости – с внутривенным болюсным контрастированием) [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится всем пациентам с генерализованной формой заболевания, а также для дифференциальной диагностики с объемными образованиями, лимфопролиферативными заболеваниями, туберкулезом внутрибрюшных лимфатических узлов, гнойным воспалением в брюшной полости. Могут выявляться инфаркты печени, селезенки, почек, признаки гломерулонефрита; панкреатита/панкреонекроза, увеличение мезентериальных лимфоузлов.*

- Рекомендуется проведение пункции костного мозга, цитологическое исследование мазка костного мозга, гистологическое и цитохимическое исследование препарата костного мозга, подсчет формулы костного мозга [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится пациентам с тяжелым общим состоянием, лихорадкой, гранулемами для дифференциальной диагностики с Гемобластозами, лимфопролиферативными заболеваниями, метастатическим поражением костного мозга.*

- Рекомендуется проведение биопсии лимфатического узла (периферического, по показаниям — внутрибрюшного, внутригрудного), цитологическое и гистологическое исследование препарата лимфоузла [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится пациентам с выраженным увеличением размеров периферических и/или внутригрудных, и/или внутрибрюшных лимфатических узлов для дифференциальной диагностики с Гемобластозами, лимфопролиферативными заболеваниями, метастатическим поражением костного мозга.*

- Рекомендуется проведение сцинтиграфии костей [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится пациентам с очагами деструкции в костях, не типичных для ГВ, для дифференциальной диагностики со злокачественными и доброкачественными опухолями костей и метастатическим поражением костей.*

- Рекомендуется проведение трепанобиопсии [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится пациентам с очагами деструкции в костях, не типичных для ГВ, для дифференциальной диагностики со злокачественными и доброкачественными опухолями костей и метастатическим поражением костей.*

- Рекомендуется проведение биопсии гранулем в области глазницы, верхних дыхательных путей [2, 3, 14].

Комментарии: *проводится всем пациентам для подтверждения диагноза ГВ. Для ГВ характерны: пауциммунное гранулематозное воспаление артерий мелкого и среднего калибра, капилляров и вен мелкого калибра.*

- Рекомендуется проведение биопсии почек [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится всем пациентам, особенно с изолированным поражением легких и почек в дебюте заболевания для установления диагноза и проведения дифференциальной диагностики с заболеваниями, которые могут манифестировать с поражения легких и почек: системной красной волчанкой, узелковым полиартериитом синдромом Гудпасчера, смешанным заболеванием соединительной ткани, микроскопическим узелковым полиартериитом.*

При ГВ развивается фокальный, сегментарный, некротизирующий гломерулонефрит. Почечные клубочки инфильтрируются лимфоцитами и гистиоцитами. Ранние изменения в почках характеризуются гломерулярным тромбозом. Наиболее частые проявления: экстракапиллярная инфильтрация (с или без фибриноидного некроза) формированием полулуний и в последующем некротизирующего гломерулонефрита. Гломерулярный склероз формируется быстро даже у пациентов с нормальной почечной функцией. Гранулема в почках формируется редко. Характерно пауциммунное воспаление с отложением иммуноглобулинов и комплемента

2.3.3 Иная диагностика

- Рекомендуется проведение консультации других специалистов с целью диагностики и лечения проявлений основного заболевания, проведения дифференциальной диагностики [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

- Рекомендуется проведение консультации психоневролога [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: проводится всем пациентам с неврологической симптоматикой.

Поражение ЦНС наблюдается у 10–15% пациентов: тромбоз сосудов головного мозга, геморрагический или ишемический инсульт, повреждение мозговых оболочек. Поражение периферической нервной системы - у 22%: неврит периферических нервов или поражение черепно-мозговых нервов (прежде всего I, III, IV, VI, VII, VIII пар).

- Рекомендуется проведение консультации гематолога, онколога [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: проводится пациентам с длительной лихорадкой, выраженной лимфаденопатией, оссалгиями и/или упорными артралгиями, и/или тяжелым общим состоянием, и/или гематологическими нарушениями, объемными образованиями, выявленными в процессе обследования, деструктивными изменениями в костях, не типичными для ГВ.

- Рекомендуется проведение консультации ортопеда-травматолога [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: проводится пациентам с объемными и деструктивными изменениями, а также с деформациями в костях, не типичными для ГВ.

- Рекомендуется проведение консультации гастроэнтеролога [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: проводится пациентам с подозрением на ВЗК и поражением желудочно-кишечного тракта.

- Рекомендуется проведение консультации отоларинголога [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: проводится всем пациентам. 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. При развитии синдрома недостаточности кровоснабжения лица и шеи может развиться прободение носовой перегородки.

- Рекомендуется проведение консультации фтизиатра [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: проводится пациентам с положительными результатами туберкулиновых проб, очаговыми, инфильтративными изменениями в легких для исключения туберкулеза, с подозрением на туберкулез костей.

- Рекомендуется проведение консультации окулиста [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: проводится всем пациентам. Поражение органа зрения диагностируется у 50% пациентов 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.

2.4. Обследование пациентов с подтвержденным диагнозом гранулематоз

Вегенера в стадии активной болезни

2.4.1 Лабораторная диагностика

- Рекомендуется проведение клинического анализа крови (см. выше) [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: проводится всем пациентам для выявления активности болезни (см. выше). Одно-, двух или трехростковая цитопения может быть нежелательным проявлением лечения иммунодепрессантами, и/или генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП).

- Рекомендуется проведение коагулограммы (см. выше) [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: проводится всем пациентам.

- Рекомендуется проведение клинического анализа мочи, микроскопического исследования осадка мочи; суточной экскреции эритроцитов, лейкоцитов, цилиндров, белка (см. выше). [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарий: проводится всем пациентам.

- Рекомендуется проведение биохимического анализа крови (см. выше) [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: проводится всем пациентам с целью оценки активности болезни и токсичности противоревматических препаратов – глюкокортикоидов (ГК), иммунодепрессантов, ГИБП. Определяется концентрации общего белка, альбумина, железа, ионизированного кальция, альбумина, общего билирубина (прямая, непрямая фракции), креатинина, мочевины, мочевой кислоты, АЛТ, АСТ, ЛДГ, КФК, амилазы, электролитов, холестерина, триглицеридов, ферритина.

- Рекомендуется проведение прокальцитонинового теста [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: проводится пациентам, получающим иммунодепрессанты и/или ГК, и/или ГИБП, при клинических проявлениях острого воспалительного ответа (сепсиса). Прокальцитонин тест будет положительным при присоединении инфекции и развитии острого воспалительного ответа.

- Рекомендуется проведение иммунологического анализа крови (см. выше) [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: проводится всем пациентам. Определяются концентрация Ig G, A, M, СРБ; РФ, АСЛО, АНФ, антитела к двуспиральной ДНК, комплемент, антитела к кардиолипинам, $\beta 2$ гликопротеинам, ANCA.

Положительные АНФ и антитела к двуспиральной ДНК у пациентов, получающих ингибиторы фактора некроза опухолей (ФНО) α , свидетельствуют о нежелательном явлении – волчаночно-подобной реакции.

- Рекомендуется определение иммунофенотипа лимфоцитов [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: проводится всем пациентам, в том числе получающим ГИБП и/или ГК и/или иммунодепрессанты, часто болеющим вирусными, гнойными бактериальными инфекциями, в том числе оппортунистическими, для исключения иммунодефицитного состояния.

- Рекомендуется проведение кожной пробы с туберкулином (реакция Манту), Диаскинтест [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: проводится всем пациентам для исключения инфицированности микобактериями туберкулеза перед назначением противоревматической терапии

или ее коррекцией, а также пациентам, получающим ГК и/или иммунодепрессанты, и/или ГИБП, 1 раз в 6 месяцев, для исключения туберкулезной инфицированности.

- Рекомендуется определение антител классов А, М, G в крови к *Salmonella enterica*, *Yersinia enterocolitica*, *Y. pseudotuberculosis*, *Chlamydia trachomatis*, *C. psittaci*, *C. pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: проводится всем пациентам, перед назначением/коррекцией противоревматической терапии. Пациентам, получающим ГК и/или иммунодепрессанты, и/или ГИБП, а также пациентам с данными о перенесенной кишечной инфекции в течение последнего месяца, и/или клиническими проявлениями кишечной, и/или хламидийной, и/или микоплазменной инфекции. Обследование на хламидийную и микоплазменную инфекцию проводится также пациентам с очаговой и/или интерстициальной пневмонией.

- Рекомендуется проведение молекулярно-биологического исследования (ПЦР) крови, слюны, мочи на вирусы герпетической группы [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: проводится всем пациентам перед назначением/коррекцией противоревматической терапии, пациентам, получающим ГК и/или иммунодепрессанты, и/или ГИБП, пациентам с клиническими проявлениями герпетической инфекции, пациентам с интерстициальной пневмонией.

- Рекомендуется проведение бактериологического исследования слизи с миндалин и с задней стенки глотки на аэробные и факультативно анаэробные микроорганизмы [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: проводится всем пациентам перед назначением/коррекцией противоревматической терапии, пациентам, получающим ГК и/или иммунодепрессанты, и/или ГИБП, а также пациентам, часто болеющим ОРВИ, бронхитами, пневмониями, патологией ЛОР органов, перед назначением противоревматической терапии.

- Рекомендуется проведение определения антител класса М, G к пневмоцистам [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: проводится пациентам с очаговой и/или интерстициальной пневмонией, получающим ГК и/или иммунодепрессанты, и/или ГИБП.

- Рекомендуется проведение микроскопического исследования смывов из зева/мокроты на пневмоцисты [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: проводится пациентам с очаговой и/или интерстициальной пневмонией, получающим ГК и/или иммунодепрессанты, и/или ГИБП.

- Рекомендуется проведение микробиологического исследования крови и мочи [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: проводится всем пациентам, с клиническими и лабораторными признаками острого воспалительного ответа (сепсиса).

- Рекомендуется исследование биоптата слизистой оболочки желудка на наличие *Helicobacter pylori* [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: проводится при наличии патологии верхних отделов ЖКТ по данным ЭГДС.

2.4.2. Инструментальная диагностика

- Рекомендуется проведение комплексного УЗИ внутренних органов (см. выше) [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: включает УЗИ органов брюшной полости, почек. Проводится всем пациентам перед назначением/коррекцией противоревматической терапии, пациентам, получающим ГК и/или иммунодепрессанты, и/или ГИБП.

- Рекомендуется проведение ЭхоКГ (см. выше) [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: проводится всем пациентам, перед назначением/коррекцией противоревматической терапии, пациентам, получающим ГК и/или иммунодепрессанты, и/или ГИБП,

- Рекомендуется проведение ЭКГ (см. выше) [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится всем пациентам, перед назначением/коррекцией противоревматической терапии, а также пациентам, получающим ГК и/или иммунодепрессанты, и/или ГИБП*

- Рекомендуется проведение исследования функции внешнего дыхания (см. выше) [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится всем пациентам перед назначением или коррекцией противоревматической терапии.*

- Рекомендуется проведение ЭГДС с биопсией слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (см. выше) [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится всем пациентам перед назначением или коррекцией противоревматической терапии, а также пациентам при наличии диспептических явлений и/или длительном применении ГК, и/или иммунодепрессантов, и/или ГИБП.*

- Рекомендуется проведение КТ органов грудной полости (см. выше) [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится всем пациентам перед назначением/коррекцией противоревматической терапии, а также пациентам, получающим ГК и/или иммунодепрессанты, и/или ГИБП 1 раз в 6 мес. для исключения туберкулеза легких.*

- Рекомендуется проведение КТ костей лицевого скелета [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится всем пациентам перед назначением/коррекцией противоревматической терапии*

- Рекомендуется проведение остеоденситометрии [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится пациентам, получающим или получавшим глюкокортикоиды, для выявления остеопении/остеопороза.*

- Рекомендуется проведение МРА (см. выше) [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится всем пациентам перед назначением/коррекцией противоревматической терапии*

- Рекомендуется проведение КТ/МРТ головного мозга в сосудистом режиме (см. выше) [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится всем пациентам перед назначением/коррекцией противоревматической терапии.*

- Рекомендуется проведение МРТ головы и шеи [2, 3, 14].

Комментарии: *проводится всем пациентам перед назначением/коррекцией противоревматической терапии.*

- Рекомендуется проведение КТ и МРТ брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза (при необходимости – с внутривенным болюсным контрастированием) [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится всем пациентам перед назначением/коррекцией противоревматической терапии.*

- Рекомендуется проведение рентгенографии/КТ/МРТ суставов [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *пациентам с выраженным болевым синдромом, нарушением функции в суставе, в том числе длительно получающих ГК и/или иммунодепрессанты, и/или ГИБП для выявления/исключения остеомиелита, остеонекроза.*

- Рекомендуется проведение толстокишечной эндоскопии, видеоэндоскопии, биопсии прямой кишки с помощью видеоэндоскопических технологий, гистологическое исследование препарата слизистой оболочки различных отделов толстой кишки [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится пациентам с клиническими признаками поражения кишечника для исключения/подтверждения эрозивно-язвенного поражения кишечника.*

- Рекомендуется проведение бронхоскопии [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится пациентам с клиническими признаками поражения верхних и нижних дыхательных путей перед назначением/коррекцией противоревматической терапии.*

2.4.3 Иная диагностика

- Рекомендуется проведение консультации других специалистов с целью диагностики и лечения проявлений основного заболевания, сопутствующей патологии и/или осложнений [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

- Рекомендуется проведение консультации окулиста с обязательной биомикроскопией глаза (см. выше) [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится всем пациентам перед назначением/коррекцией противоревматической терапии, а также пациентам, получающим глюкокортикоиды для исключения осложненной катаракты.*

- Рекомендуется проведение консультации психоневролога (см. выше).

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится пациентам при наличии неврологической симптоматики.*

- Рекомендуется проведение консультации эндокринолога [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится пациентам с задержкой роста, полового развития и сопутствующей эндокринологической патологией, а также пациентам, получающим ГК.*

- Рекомендуется проведение консультации оториноларинголога [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится всем пациентам перед назначением/коррекцией противоревматической терапии; пациентам, часто болеющим ОРВИ, патологией ЛОР органов, пациентам с очагами хронической инфекции в ЛОР-органах, получающим ГК и/или иммунодепрессанты, и/или ГИБП; пациентам со стенозирующим подскладочным ларингитом, осложнившимся асфиксией, для решения вопроса о наложении трахеостомы*

- Рекомендуется проведение консультации хирурга [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится пациентам с гранулематозным поражением мягких тканей глазницы для решения вопроса об оперативном вмешательстве*

- Рекомендуется проведение консультации стоматолога при наличии патологии полости рта [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

- Рекомендуется проведение консультации фтизиатра [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится пациентам с положительными результатами туберкулиновых проб, очаговыми, инфильтративными изменениями в легких перед назначением/коррекцией противоревматической терапии, пациентам, получающим ГК и/или иммунодепрессанты, и/или ГИБП.*

- Рекомендуется проведение консультации ортопеда-травматолога [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится пациентам с функциональной недостаточностью суставов, болью в спине, а также для решения вопроса о проведении реконструктивных операций и протезирования суставов.*

- Рекомендуется проведение консультации гастроэнтеролога [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится пациентам с патологией ЖКТ.*

2.5. Обследование пациентов в стадии неактивной болезни, получающих ГК, иммунодепрессанты и ГИБП.

2.5.1 Лабораторная диагностика

- Рекомендуется проведение клинического анализа крови [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии *проводится всем пациентам для оценки эффективности и безопасности противоревматической терапии.*

Показатели клинического анализа крови должны быть в пределах нормальных значений. Одно-, двух или трехкратная цитопения может быть, в числе прочего, нежелательным проявлением лечения иммунодепрессантами и/или ГИБП.

- Рекомендуется проведение биохимического анализа крови [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: проводится всем пациентам для оценки эффективности и безопасности противоревматической терапии.

Определяются концентрации общего белка, альбумина, общего билирубина (прямая, непрямая фракции), креатинина, мочевины, мочевой кислоты, АЛТ, АСТ, электролитов, триглицеридов, холестерина, КФК, ЛДГ. Повышение показателей функции почек может свидетельствовать о развитии почечной недостаточности. Повышение концентраций креатинина и/или мочевины, и/или АЛТ, АСТ, может быть нежелательным проявлением лечения иммунодепрессантами и/или ГИБП.

- Рекомендуется проведение иммунологического анализа крови [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: проводится всем пациентам для оценки эффективности и безопасности противоревматической терапии.

Определяются концентрации иммуноглобулинов Ig G, A, M, СРБ; РФ, комплемента, АСЛО, АНФ, антитела к двуспиральной ДНК, ANCA, антитела к кардиолипинам, к β 2 гликопротеинам.

В неактивной стадии болезни все показатели в пределах нормы. Положительный АНФ, антитела к двуспиральной ДНК у пациентов, получающих ингибиторы ФНО α , могут свидетельствовать о нежелательной волчаночно-подобной реакции.

- Рекомендуется проведение бактериологического исследования слизи с миндалин и задней стенки глотки на аэробные и факультативно анаэробные микроорганизмы [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: проводится всем пациентам, получающим ГК и/или иммунодепрессанты, и/или ГИБП, а также пациентам, часто болеющим ОРВИ, бронхитами, пневмониями, патологией ЛОР органов.

- Рекомендуется проведение определения антител класса М, G к пневмоцистам [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: проводится пациентам с очаговой и/или интерстициальной пневмонией, получающим ГК и/или иммунодепрессанты, и/или ГИБП.

- Рекомендуется проведение микроскопического исследования смывов из зева/мокроты на пневмоцисты [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится пациентам с очаговой и/или интерстициальной пневмонией, получающим ГК и/или иммунодепрессанты, и/или ГИБП.*

- Рекомендуется проведение анализа мочи клинического, микроскопического исследования осадка мочи, определения белка в моче [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится всем пациентам для оценки эффективности и безопасности противоревматической терапии.*

Наличие изолированной микрогематурии может быть нежелательным явлением лечения метотрексатом. Наличие протеинурии может свидетельствовать о развитии вторичного амилоидоза почек.

- Рекомендуется исследование биоптата слизистой оболочки желудка на наличие *Helicobacter pylori* [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится при наличии патологии верхних отделов ЖКТ по данным эзофагогастродуоденоскопии.*

- Рекомендуется проведение кожной пробы с туберкулином (реакция Манту), Диаскинтест [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится всем пациентам, получающим ГК и/или иммунодепрессанты, и/или ГИБП, 1 раз в 6 месяцев, для исключения туберкулезной инфицированности.*

2.5.2 Инструментальная диагностика

- Рекомендуется проведение ЭКГ [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится всем пациентам для оценки эффективности противоревматической терапии.*

- Рекомендуется проведение исследования функции внешнего дыхания [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится всем пациентам с поражением легких для оценки эффективности противоревматической терапии.*

- Рекомендуется проведение комплексного УЗИ внутренних органов [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится всем пациентам для оценки эффективности противоревматической терапии.*

- Рекомендуется проведение ЭхоКГ [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится всем пациентам для оценки эффективности противоревматической терапии.*

- Рекомендуется проведение ЭГДС с биопсией слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится всем пациентам при наличии диспептических явлений и/или длительном применении ГК, и/или иммунодепрессантов, и/или ГИБП.*

- Рекомендуется проведение КТ органов грудной полости [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится всем пациентам, получающим ГК и/или иммунодепрессанты, и/или ГИБП для оценки эффективности противоревматической терапии; исключения туберкулеза, пневмонии.*

- Рекомендуется проведение КТ костей лицевого скелета [2, 3, 14].

Комментарии: *проводится всем пациентам для оценки эффективности противоревматической терапии.*

- Рекомендуется проведение рентгенографии/КТ суставов [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится пациентам с признаками вторичного коксартроза.*

- Рекомендуется проведение остеоденситометрии [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится всем пациентам, получающим или получавшим глюкокортикоиды, для выявления остеопении/остеопороза.*

- Рекомендуется проведение МРА [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится всем пациентам для оценки эффективности противоревматической терапии.*

- Рекомендуется проведение МРТ головы и шеи [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится всем пациентам для оценки эффективности противоревматической терапии.*

- Рекомендуется проведение бронхоскопии [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится всем пациентам с поражением верхних и нижних отделов дыхательных путей для оценки эффективности противоревматической терапии.*

2.5.3. Иная диагностика

- Рекомендуется проведение консультации других специалистов с целью диагностики и лечения проявлений основного заболевания, сопутствующей патологии и/или осложнений [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

- Рекомендуется проведение консультации окулиста с обязательной биомикроскопией глаза [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится всем пациентам для оценки эффективности и безопасности противоревматической терапии.*

- Рекомендуется проведение консультации эндокринолога [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится пациентам с задержкой роста, полового развития и сопутствующей эндокринологической патологией.*

- Рекомендуется проведение консультации оториноларинголога [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится всем пациентам для оценки эффективности и безопасности противоревматической терапии.*

Пациентам, часто болеющим ОРВИ, патологией ЛОР органов, пациентам с очагами хронической инфекции в ЛОР-органах, получающим ГК и/или иммунодепрессанты, и/или ГИБП; пациентам с седловидной деформацией носа для решения вопроса о проведении пластики спинки носа.

- Рекомендуется проведение консультации стоматолога при наличии патологии полости рта [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

- Рекомендуется проведение консультации фтизиатра [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится пациентам с положительными результатами туберкулиновых проб, очаговыми, инфильтративными изменениями в легких.*

- Рекомендуется проведение консультации ортопеда-травматолога [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится пациентам с коксартрозом для решения вопроса о проведении реконструктивных операций и протезирования суставов.*

Рекомендуется проведение консультации психоневролога [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится пациентам с неврологическими нарушениями*

- Рекомендуется проведение консультации врача лечебной физкультуры [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится пациентам для разработки программы реабилитации.*

3. Лечение

3.1 Консервативное лечение

- Рекомендуется для индукции ремиссии (3-6 мес) назначение преднизолона перорально.

Уровень достоверности доказательств A

Комментарии: *преднизолон назначается 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.*

- Рекомендуется для индукции ремиссии (3-6 мес) применение преднизолона для перорального приема сочетать с пульс-терапией метилпреднизолоном ^{Ж, ВК}

Уровень достоверности доказательств С

Комментарии: метилпреднизолон применяется в дозе 20-30 мг/кг/введение в течение 3-х последовательных дней

- Рекомендуется для индукции ремиссии (3-6 мес) применение преднизолона для перорального приема и пульс-терапии метилпреднизолоном^{ж, вк} сочетать с с пульс-терапией циклофосфамидом^{ж, вк} или циклофосфамидом для перорального приема .

Уровень достоверности доказательств А

Комментарии: для индукции ремиссии предпочтительно внутривенное введение циклофосфамида. Циклофосфамид для перорального приема назначают в дозе 2,0 мг/кг в сутки в течение 2-3 месяцев. Циклофосфамид для пульс-терапии применяют в дозе 0,5-0,75 мг/м² 1 раз в 2 недели или 500-1000 мг/м² (максимально 1,2 г) ежемесячно в течение 6 месяцев, или в дозе 15 мг/кг (максимально 1 г) каждые 2 недели трижды, а затем каждые 3 недели.

- Рекомендуется в сочетании с циклофосфамидом применение ко-тримоксазола^{ж, вк}

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: ко-тримаксозол применяется перорально в дозе 5 мг/кг массы тела/сут для профилактики пневмоцистной пневмонии.

- Рекомендуется для индукции ремиссии при поражении легких (геморрагический альвеолит) и быстро прогрессирующем поражении почек применение преднизолона перорально и пульс-терапии метилпреднизолоном (см. выше) сочетать с проведением ежедневного плазмафереза, терапией иммуноглобулином человеческим нормальным^{ж, вк} (ВВИГ) и ГИБП – ритуксимабом*^{ж, вк} или инфликсимабом*^{ж, вк}.

Уровень достоверности доказательств С

Комментарии: плазмаферез проводится в течение 5 или 10 дней; ВВИГ применяется в дозе 2 гр/кг на курс; ритуксимаб - 375 мг/м² на введение 1 раз в неделю внутривенно в течение 4 последовательных недель или 750 мг/м² поверхности тела дважды с интервалом 14 дней; инфликсимаб - в дозе 5 мг/кг на введение внутривенно дважды в месяц. Предпочтительно применение ритуксимаба. Введение иммуноглобулина и ГИБП осуществляется после окончания курса плазмафереза.

- Рекомендуется в сочетании с ритуксимабом и циклофосфамидом применение ко-тримоксазола^{ж, вк}.

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *ко-тримаксозол применяется перорально в дозе 5 мг/кг массы тела/сут для профилактики пневмоцистной пневмонии.*

- Рекомендуется для индукции ремиссии при раннем локализованном варианте без поражения почек применение метотрексата^{ж, вк}

Уровень достоверности доказательств B

Комментарии: *метотрексат применяется в дозе 15 мг/м² (0,5-1 мг/кг) подкожно еженедельно.*

- Рекомендуется при неэффективности глюкокортикоидов, неэффективности и/или непереносимости циклофосфамида для индукции ремиссии применение преднизолона перорально и пульс-терапии метилпреднизолоном сочетать с проведением ежедневного плазмафереза, терапией иммуноглобулином человеческим нормальным^{ж, вк} (ВВИГ) и генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) - ритуксимабом*^{ж, вк} или инфликсимабом*^{ж, вк}.

Уровень достоверности доказательств C

Комментарии: *(см. выше).*

- Рекомендуется для сосудорасширяющего, антиагрегантного и ангиопротективного действия применение аналога естественного простагландина E1- алпростадил*^ж

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *алпростадил вводят внутривенно в дозе 3-6 мкг/кг/час в течение 12 часов. Длительность терапии составляет 14-28 дней. Во избежание развития нежелательных явлений (резкое снижение АД, экстрасистолия, тахи-, брадикардия) введение препарата необходимо осуществлять под контролем ЭКГ (монитор).*

- Рекомендуется применение низкомолекулярных гепаринов

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *низкомолекулярные гепарины применяются в дозах 65-85 МЕ/кг массы тела в сутки подкожно под контролем анти-Ха активности. 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.*

- Рекомендуется применение антикоагулянта непрямого действия – варфарина^ж.

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: варфарин назначается перорально после завершения терапии низкомолекулярными гепаринами с целью профилактики тромботических осложнений. Дозу препарата контролируют по уровню МНО. Рекомендуемый коридор международного нормализованного отношения составляет 2,0-3,0.

- Рекомендуется применение антиагрегантов: ацетилсалициловой кислоты^{ж, вк} или дипиридамола

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: ацетилсалициловая кислота применяется в дозе 1-2 мг/кг 1 раз в день перорально, дипиридамол - 2,5 мг/кг дважды в день перорально.

- Рекомендуется для поддержания ремиссии (от 24 мес до 3 лет) применение преднизолона перорально в сочетании с азатиоприном.

Уровень достоверности доказательств B

Комментарии: преднизолон применяют в дозе 0,2–0,3 мг/кг орально в сочетании с азатиоприном^{жс, вк} per os в дозе 2-3 мг/кг в день. Лечение азатиоприном начинают через 3-5 дней после окончания лечения циклофосфамидом для перорального приема или через 10 дней – циклофосфамидом для в/в введения. У некоторых пациентов возможно проведение продленного курса лечения ритуксимабом.

- Рекомендуется для поддержания ремиссии применение преднизолона в дозе 0,2-0,3 мг/кг также в сочетании с метотрексатом в дозе 15 мг/м² (0,5-1 мг/кг) подкожно (максимально – 30–40 мг/нед) еженедельно

Уровень достоверности доказательств B

или

лефлуномидом* в дозе 0,6 мг/кг перорально ежедневно

Уровень достоверности доказательств B

или

микофенолата мофитилом*^ж в дозе 600 мг/м² 2 раза в день

Уровень достоверности доказательств C

Комментарии: иммунодепрессант для поддержания ремиссии подбирается эмпирически в зависимости от его эффективности и переносимости.

- Рекомендуется продолжение приема антиагрегантов: ацетилсалициловой кислоты или дипиридамола

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: ацетилсалициловая кислота применяется в дозе 1-2 мг/кг 1 раз в день перорально; дипиридамол - 2,5 мг/кг 2 раза в сутки перорально.

- Рекомендуется в случае развития серьезного обострения на фоне поддерживающей терапии однократное в/в введение циклофосфида ^{ж, вк} в сочетании с пульс-терапией метилпреднизолоном, ежедневным плазмаферезом в течение 5 или 10 дней.

Уровень достоверности доказательств B

с применением ВВИГ ^{ж, вк}, ритуксимаба или инфликсимаба

Уровень достоверности доказательств C

Комментарии: циклофосфамид применяется в дозе 750-1000 мг/м² внутривенно, метилпреднизолон в дозе 15-30 мг/кг (максимально 1 гр) внутривенно в течение 3-х дней; ВВИГ в дозе 1-2 гр/кг на курс, ритуксимаб в дозе 375 мг/м² на введение внутривенно 1 раз в неделю в течение 4 последовательных недель или 750 мг/м² поверхности тела дважды с интервалом 14 дней; инфликсимаб – в дозе 5 мг/кг на введение внутривенно дважды в месяц.

- Рекомендуется при развитии легких обострений и нестойкой ремиссии переключение на препараты (иммунодепрессанты) второй линии: метотрексат

Уровень достоверности доказательств B

или

циклоспорин ^ж

Уровень достоверности доказательств D

или

микофенолата мофитил* ^ж

Уровень достоверности доказательств C

Комментарии: метотрексат применяется в дозе 15 мг/м² (0,5-1 мг/кг) подкожно еженедельно циклоспорин ^{жс} - 3,5-5 мг/кг в сутки перорально, микофенолата мофитил* ^{жс} - 600 мг/м² 2 раза в сутки перорально.

Дозы, побочные эффекты иммунодепрессантов и мониторинг пациентов с гранулематозом Вегенера в условиях иммуносупрессивной терапии представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Дозы, побочные эффекты иммунодепрессантов и мониторинг пациентов с гранулематозом Вегенера в условиях иммуносупрессивной терапии

	Циклофосфамид	Азатиоприн	Микофенолата мофетил	Метотрексат
Доза	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
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 $<1.5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитопении $<150 \times 10^9/\text{л}$ или гематурии ОАК на 10 день при в/в введении. Снизить дозу при почечной или печеночной недостаточности до 250–300 мг/м ²	Еженедельный ОАК в течение 1 месяца, затем каждые 3 месяца. Временная отмена и/или снижение дозы при нейтропении $<1.5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитопении $<150 \times 10^9/\text{л}$	Каждые 2 недели ОАК в течение 2 месяцев, затем ежемесячно. Основные показатели функции печени и почек ежемесячно до нормализации состояния. Временная отмена и/или снижение дозы при нейтропении $<1.5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитопении $<150 \times 10^9/\text{л}$ либо при значительных побочных эффектах со стороны ЖКТ	Исходно – рентгенография или КТ ОГК, ОАК и печеночные показатели, затем ОАК и печеночные показатели каждые 2 недели. Временная отмена и/или снижение дозы при повышении печеночных ферментов выше референтных значений, числе нейтрофилов $<1.5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов $<150 \times 10^9/\text{л}$ или их быстром снижении; при развитии инфекций или диспепсических явлениях (тошнота, рвота, диарея).

Контроль эффективности терапии проводится через 1 неделю, 1, 3 месяца и далее каждые 6 месяцев. Коррекция терапии проводится при ее неэффективности и/или непереносимости на любом этапе лечения.

3.2 Хирургическое лечение

- Рекомендуется наложение трахеостомы [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: наложение трахеостомы проводится при стенозирующем подскладочном ларингите, осложнившимся развитием асфиксии.

- Рекомендуется резекция обширной гранулемы мягких тканей орбиты [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: проводится при прогрессирующем экзофтальме и угрозе слепоты

- Рекомендуется пластика спинки носа [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: проводится при формировании седловидной деформации носа

- Рекомендуется проведение трансплантации почек [2, 3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: проводится в случае развитии терминальной почечной недостаточности

3.3 Немедикаментозное лечение

- Рекомендуется обеспечение охранительного режима [3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: Исключить психоэмоциональные нагрузки, пребывание на солнце.

- Рекомендуется употребление пищи с повышенным содержанием кальция и витамина D для профилактики остеопороза [3, 14].

Уровень достоверности доказательств D

4. Реабилитация

- Рекомендуется лечебная физкультура (ЛФК) [2, 12].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: программу лечебной физкультуры разрабатывает врач ЛФК в соответствии с индивидуальными возможностями больного [3, 14].

5. Профилактика и диспансерное наблюдение

Первичная профилактика не разработана, поскольку этиология окончательно не установлена.

- Рекомендуется проведение вторичной профилактики обострения заболевания и прогрессирования инвалидности [2].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *рекомендуется проведение диспансерного наблюдения за детьми; 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 [3].*

6. Дополнительная информация, влияющая на исход заболевания/ синдрома

6.1 Ведение пациентов в условиях стационара

- Рекомендуется детям с высокой и средней степенью активности болезни оказывать специализированную медицинскую помощь в условиях круглосуточного стационара [2].

Уровень достоверности доказательств D

- Рекомендуется детям с низкой степенью активности и ремиссией болезни оказывать специализированную медицинскую помощь в условиях круглосуточного и дневного стационара [2].

Уровень достоверности доказательств D

- Рекомендуется выписывать ребенка из стационара после проведения обследования, назначения и/или коррекции терапии, стабилизации/улучшения состояния, подтверждения безопасности противоревматических препаратов [2].

Уровень достоверности доказательств D

- Рекомендуется госпитализировать ребенка для контроля эффективности и безопасности вновь назначенных противоревматических препаратов и коррекции (при необходимости) терапии через 3 мес и 6 мес [2].

Уровень достоверности доказательств D

- Рекомендуется ребенку в стадии ремиссии заболевания проведение контрольного планового обследования 1 раз в 6 -12 мес [2].

Уровень достоверности доказательств D

- Рекомендуется госпитализация ребенка и коррекция терапии в любое время при наличии показаний [2].

Уровень достоверности доказательств D

6.1.1 Ведение пациентов перед назначением/сменой иммунодепрессантов и/или ГИБП.

- Рекомендуется перед назначением (или сменой) иммунодепрессантов и/или генно-инженерных биологических агентов проведение обследования на наличие/отсутствие туберкулеза (реакции Манту, Диаскинтеста, КТ органов грудной клетки) [2].

Уровень достоверности доказательств D

- Рекомендуется проведение консультации фтизиатра; специфической противотуберкулезной химиотерапии (назначение фтизиатра); при выявлении положительных туберкулиновых проб (папула > 5 мм), и/или очага в легких [2].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *рекомендуется воздержаться от применения иммунодепрессантов и ГИБП. При наличии активной болезни рекомендуется назначение ГК перорально и/или внутривенно на время проведения специфической химиотерапии. Назначение иммунодепрессантов и/или ГИБП рекомендуется после завершения курса специфической химиотерапии и разрешения фтизиатра по результатам обследования в специализированном ревматологическом стационаре.*

- Рекомендуется наблюдение у фтизиатра; проведение специфической противотуберкулезной химиотерапии в течение 3-х мес (назначение фтизиатра) при выявлении туберкулезной инфекции без очага [2].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: лечение рекомендуется продолжить под контролем клинического и биохимического анализов крови; вопрос о назначении ГИБП решается после завершения курса специфической химиотерапии и разрешения фтизиатра по результатам обследования в специализированном ревматологическом стационаре.

6.1.2 Ведение пациентов, получающих ГК и иммунодепрессанты

- Рекомендуется проведение клинического анализа крови 1 раз в 1-2 нед при необходимости чаще [2].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: рекомендуется определение концентрации гемоглобина, числа эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ. Рекомендуется пропустить инъекции/приемы иммунодепрессанта при снижении числа лейкоцитов и/или эритроцитов, и/или тромбоцитов ниже нормы. Прием ГК перорально продолжить. Рекомендуется клинический анализ крови повторить через неделю; возобновление лечения иммунодепрессантом в той же дозе рекомендуется после восстановления показателей клинического анализа крови. При повторном эпизоде снижения числа клеток крови рекомендуется решить вопрос о коррекции дозы иммунодепрессанта или смене препарата.

- Рекомендуется проведение биохимического анализа крови 1 раз в 1-2 нед при необходимости чаще [2].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: рекомендуется определение следующих показателей: общий белок, белковые фракции, мочевины, креатинина, билирубина, калия, натрия, ионизированного кальция, АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы. Рекомендуется пропустить инъекцию/прием иммунодепрессанта при повышении уровня мочевины и/или креатинина, и/или АЛТ, АСТ, и/или билирубина выше нормы. Прием ГК перорально продолжить. Рекомендуется биохимический анализ крови повторить через неделю. Возобновление лечения иммунодепрессантом в той же дозе рекомендуется после восстановления биохимических показателей крови. При повторном эпизоде повышения биохимических показателей крови рекомендуется решить вопрос о коррекции дозы иммунодепрессанта или смене препарата. Рекомендуется проведение иммунологического анализа крови 1 раз в 2 нед (см. выше) [2].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: проводится всем пациентам; определяются сывороточные концентрации концентрации Ig A, M, G; СРБ, ANCA, РФ, антител к кардиолипинам, b2 гликопротеину.

- Рекомендуется проведение клинического анализа мочи – 1 раз в 2 нед при необходимости чаще [2].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: проводится всем пациентам для контроля эффективности/токсичности противоревматической терапии.

- Рекомендуется назначение антибактериальных препаратов широкого спектра действия при острой или обострении хронической инфекции [2].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: рекомендуется пропустить инъекции/приемы иммунодепрессанта. Прием ГК перорально продолжить. Возобновление лечения иммунодепрессантом рекомендуется не ранее, чем через неделю после полного купирования клинических и лабораторных признаков инфекции и окончания антибактериальной терапии.

6.1.2 Ведение пациентов, получающих ГИБП

6.1.2.1 Ведение пациентов, получающих инфликсимаб.

- При развитии системных аллергических реакций на инфузию ингибитора ФНО α рекомендуется отмена препарата и переключение на другой ГИБП [2].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: рекомендуется после купирования системной аллергической реакции на ФНО α переключить на другой ГИБП.

Рекомендуется отменить ингибитор ФНО α при появлении в сыворотке крови АНФ и/или антител к ДНК [2].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: рекомендуется переключить на другой ГИБП после исчезновения АНФ и/или антител к ДНК в сыворотке крови.

- Рекомендуется назначение антибактериальных препаратов широкого спектра действия при острой или обострении хронической инфекции [2].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: рекомендуется пропустить инфузии ингибитора ФНО α и инъекции/приемы иммунодепрессанта. Прием ГК перорально продолжить.

Возобновление лечения ГИБП и иммунодепрессантом рекомендуется не ранее, чем через неделю после полного купирования клинических и лабораторных признаков инфекции и окончания антибактериальной терапии.

6.1.2.2 Ведение пациентов, получающих ритуксимаб

- Лечение рекомендуется осуществлять в специализированном лечебном учреждении с наличием лабораторных и диагностических подразделений для своевременной диагностики состояний, связанных с развитием нежелательных явлений на фоне терапии ритуксимабом, а также отделения реанимации и интенсивной терапии [2, 3].

Уровень достоверности доказательств D

- Рекомендуется назначение ко-тримоксазола + триметоприм^{ж, вк} перорально в дозе 5 мг/кг/сутки при назначении ритуксимаба [2, 3].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *назначение ко-тримоксазола + триметоприм^{ж, вк} рекомендуется на время лечения ритуксимабом, а также в течение года после их отмены с целью профилактики пневмоцистной инфекции.*

- Рекомендуется назначение внутривенно: ко-тримоксазола + триметоприм 15 мг/кг/сутки (по триметоприму), кларитромицина^{ж, вк} 15 мг/кг/сутки и цефтриаксона^ж 50–100 мг/кг/сутки при развитии интерстициальной пневмонии по данным КТ (еще до получения результатов лабораторных исследований) в случае катаральных явлений, лихорадки и «подкашливания» [2, 3].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии *рекомендуется пропустить инфузии ритуксимаба и инъекции/приемы иммунодепрессанта. Прием ГК перорально продолжить. Проведение компьютерной томографии 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); рекомендуется продолжить лечение ко-тримоксазолом +*

триметоприм и кларитромицином в течение 14-21 дня, цефтриаксоном - 14 дней. Возобновление лечения ГИБП и иммунодепрессантом рекомендуется не раньше, чем через неделю после полного купирования клинических и лабораторных признаков острой оппортунистической инфекции и окончания антибактериальной терапии.

- Рекомендуется назначение ацикловира ^{ж, вк} 5–10 мг/кг/введение внутривенно каждые 8 часов, или ганцикловира ^{ж, вк} (с 12 лет) 5 мг/кг/введение внутривенно каждые 12 часов в сочетании с человеческим нормальным внутривенным иммуноглобулином ^{ж, вк}, содержащим IgG 0,2–0,5 г/кг/курс при активной герпетической, ЦМВ, Эпштейна–Барр вирусной инфекции [2, 3].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *рекомендуется пропустить инфузии ритуксимаба и инъекции/приемы иммунодепрессанта до полного выздоровления ребенка. Прием ГК перорально продолжить. Проводить лечение противовирусными препаратами в течение 14-21 дня. Возобновление лечение ГИБП и иммунодепрессантом рекомендуется не ранее, чем через неделю после полного купирования клинических и лабораторных признаков инфекции и окончания противовирусной терапии.*

- Рекомендуется назначение человеческого нормального внутривенного иммуноглобулина, содержащего IgA, IgG, IgM 2–8 мл/кг случае снижения сывороточного уровня всех иммуноглобулинов [2, 3].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *рекомендуется пропустить инфузии ритуксимаба и инъекции/приемы иммунодепрессанта. Прием ГК перорально продолжить. Если не достигается достаточный уровень иммуноглобулинов или происходит быстрое их понижение, дозу иммуноглобулина можно увеличить до 16 мл/кг или сократить интервал между введениями. Возобновление лечения ГИБП и иммунодепрессантом рекомендуется после восстановления уровня иммуноглобулинов сыворотки крови.*

- Рекомендуется назначение человеческого нормального внутривенного иммуноглобулина, содержащего IgG 2-8 мл/кг в случае снижения IgG в сыворотке крови [2, 3].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *рекомендуется пропустить инфузии ритуксимаба и инъекции/приемы иммунодепрессанта. Прием ГК перорально продолжить. Если не*

достигается достаточный уровень IgG, или происходит быстрое его понижение, дозу иммуноглобулина можно увеличить до 16 мл/кг или сократить интервал между введениями. Возобновление лечения ГИБП и иммунодепрессантом рекомендуется после восстановления уровня IgG сыворотки крови.

- Рекомендуется назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (филграстим) ^ж 5–10 мкг/кг/сутки подкожно при лейкопении и нейтропении с абсолютным числом нейтрофилов менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$ [2, 3].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *рекомендуется пропустить инфузии ритуксимаба и инъекции/приемы иммунодепрессанта пропустить. Прием ГК перорально продолжить. Лечение филграстимом проводить 3–5 дней (при необходимости — дольше) до полной нормализации числа лейкоцитов и нейтрофилов. Возобновление лечения ГИБП и иммунодепрессантом рекомендуется после восстановления числа нейтрофилов.*

- Рекомендуется назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (филграстим) ^ж 5–10 мкг/кг/сутки подкожно в сочетании с антибиотиками широкого спектра действия внутривенно при фебрильной нейтропении (нейтропения, сопровождающаяся лихорадкой) [2, 3].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *рекомендуется пропустить инфузии ритуксимаба и инъекции/приемы иммунодепрессанта. Прием ГК перорально продолжить. Лечение филграстимом проводить 3–5 дней (при необходимости — дольше) до полной нормализации числа лейкоцитов и нейтрофилов. Лечение антибиотиком рекомендуется проводить до восстановления лейкоцитарной формулы и прекращения лихорадки. Возобновление лечения ГИБП и иммунодепрессантом рекомендуется после восстановления числа нейтрофилов.*

- Рекомендуется назначение антибактериальных препараты широкого спектра действия в сочетании с человеческим нормальным внутривенным иммуноглобулином, содержащим IgA, M и G, 5 мл/кг при развитии сепсиса (в соответствии с действующими клиническими рекомендациями) [2, 3].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *рекомендуется пропустить инфузии ритуксимаба и инъекции/приемы иммунодепрессанта на весь период лечения антибиотиками.*

Прием ГК перорально продолжить. Возобновление терапии ГИБП и иммунодепрессантом рекомендуется не ранее, чем через неделю после полного купирования клинических и лабораторных признаков сепсиса и окончания антибактериальной терапии.

- Рекомендуется назначение антибактериальных препаратов широкого спектра действия (амоксциллин, цефалоспорины 3-го и 4-го поколения) при инфекции кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки [2, 3].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *рекомендуется пропустить инфузии ритуксимаба и инъекции/прием иммунодепрессанта на весь период лечения антибиотиками. Прием ГК перорально продолжить. Наблюдение хирурга; проведение местной терапии (назначения хирурга). Возобновление лечения ГИБП и иммунодепрессантом рекомендуется не ранее, чем через неделю после полного купирования клинических и лабораторных признаков инфекции и окончания антибактериальной терапии.*

- Рекомендуется назначение антибактериальных препаратов и уросептиков (в соответствии с действующими клиническими рекомендациями) при развитии инфекции мочевыводящих путей [2, 3].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *рекомендуется пропустить инфузии ритуксимаба и инъекции/приемы иммунодепрессанта на весь период лечения антибиотиками. Прием ГК перорально продолжить. Проведение консультации уролога. Возобновление лечения ГИБП и иммунодепрессантом рекомендуется не ранее, чем через неделю после полного купирования клинических и лабораторных признаков сепсиса и окончания антибактериальной терапии.*

6.2 Ведение пациентов в амбулаторных условиях

- Рекомендуется направление детей в бюро медико-социальной экспертизы для оформления статус «ребенок-инвалид»; обучение на дому детей в стадии активной болезни; занятия ЛФК в стадии ремиссии болезни [2,3].

Уровень достоверности доказательств D

6.2.1 Ведение пациентов, получающих ГК и иммунодепрессанты

- Рекомендуется проведение осмотра врачом-ревматологом — 1 раз в мес [2].

Уровень достоверности доказательств D

- Рекомендуется проведение клинического анализа крови 1 раз в 2 нед [2].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *рекомендуется определение концентрации гемоглобина, числа эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, СОЭ. Рекомендуется пропустить инъекции/приемы иммунодепрессанта при снижении числа лейкоцитов и/или эритроцитов, и/или тромбоцитов ниже нормы. Пероральный прием ГК (в случае их применения) продолжить. Рекомендуется клинический анализ крови повторить через неделю; возобновление лечения иммунодепрессантом в той же дозе рекомендуется после восстановления показателей клинического анализа крови. При повторном эпизоде снижения числа клеток крови рекомендуется проконсультироваться с врачом ревматологом стационара и решить вопрос о коррекции дозы иммунодепрессанта. При необходимости рекомендуется госпитализация в ревматологическое отделение для коррекции терапии.*

- Рекомендуется проведение биохимического анализа крови 1 раз в 2 нед [2].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *рекомендуется определение следующих показателей: общий белок, белковые фракции, мочевины, креатинина, билирубина, калия, натрия, ионизированного кальция, АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы. Рекомендуется пропустить инъекции/приемы иммунодепрессанта при повышении уровня мочевины и/или креатинина, и/или АЛТ, АСТ, и/или билирубина выше нормы; Продолжить прием ГК перорально. Рекомендуется биохимический анализ крови повторить через неделю. Возобновление лечения иммунодепрессантом в той же дозе рекомендуется после восстановления биохимических показателей крови. При повторном эпизоде повышения биохимических показателей крови рекомендуется проконсультироваться с врачом ревматологом стационара и решить вопрос о коррекции дозы иммунодепрессанта. При необходимости рекомендуется госпитализация в ревматологическое отделение для коррекции терапии.*

- Рекомендуется проведение иммунологического анализа крови 1 раз в 3 мес [2].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *определяются сывороточные концентрации концентрации Ig A, M, G; СРБ.*

- Рекомендуется проведение клинического анализа мочи — 1 раз в мес [2].

Уровень достоверности доказательств – D

- Рекомендуется проведение ЭКГ 1 раз в 3 мес [2].

Уровень достоверности доказательств D

- Рекомендуется проведение УЗИ брюшной полости, сердца, почек — 1 раз в 6 мес [2].

Уровень достоверности доказательств D

- Рекомендуется назначение антибактериальных препаратов широкого спектра действия при острой или обострении хронической инфекции [2].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *рекомендуется пропустить инъекции/приемы иммунодепрессанта пропустить. Продолжить прием ГК перорально. Продолжить лечение иммунодепрессантом рекомендуется не ранее, чем через неделю после полного купирования клинических и лабораторных признаков инфекции и окончания антибактериальной терапии. При необходимости рекомендуется госпитализация в ревматологическое отделение для коррекции терапии.*

- Рекомендуется проведение плановой госпитализации 2 раза в год [2].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *рекомендуется госпитализация для проведения полного обследования и при необходимости — коррекции терапии.*

- Рекомендуется внеплановая госпитализация в случае обострения болезни или стойкой непереносимости иммунодепрессанта [2].

Уровень достоверности доказательств D

6.2.2 Ведение пациентов, получающих ГИБП

6.2.2.1 Ведение пациентов, получающих ритуксимаб

- Рекомендуется проведение осмотра врачом-ревматологом — 1 раз в мес [2].

Уровень достоверности доказательств D

- Рекомендуется проведение клинического анализа крови 1 раз в 2 нед [2].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *рекомендуется определение концентрации гемоглобина, числа эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, СОЭ.*

Рекомендуется пропустить инъекции/приемы иммунодепрессанта при снижении числа лейкоцитов и/или эритроцитов, и/или тромбоцитов ниже нормы. Продолжить прием ГК перорально. Клинический анализ крови рекомендуется повторить через неделю; продолжить лечение иммунодепрессантом рекомендуется после восстановления показателей клинического анализа крови. При повторном эпизоде снижения числа клеток крови рекомендуется проконсультироваться с врачом ревматологом стационара и решить вопрос о коррекции терапии. При необходимости ребенок госпитализируется в ревматологическое отделение, инициировавшее лечение ритуксимабом, для коррекции терапии.

- Рекомендуется назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (филграстим) ж 5–10 мкг/кг/сутки подкожно при лейкопении и нейтропении с абсолютным числом нейтрофилов менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$ [2].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *рекомендуется пропустить инъекции/приемы иммунодепрессанта. Продолжить прием ГК перорально. Лечение филграстимом проводить 3–5 дней (при необходимости — дольше) до полной нормализации числа лейкоцитов и нейтрофилов. Возобновить лечение иммунодепрессантом рекомендуется после восстановления числа нейтрофилов.*

- Рекомендуется назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (филграстим) ж 5–10 мкг/кг/сутки подкожно в сочетании с антибиотиками широкого спектра действия внутривенно при фебрильной нейтропении (нейтропения, сопровождающаяся лихорадкой) [2].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *рекомендуется пропустить инъекции/приемы иммунодепрессанта. Продолжить прием ГК перорально. Проконсультироваться в специализированном ревматологическом отделении, инициировавшем терапию ГИБП; лечение филграстимом проводить 3–5 дней (при необходимости — дольше) до полной нормализации числа лейкоцитов и нейтрофилов. Лечение антибиотиком рекомендуется проводить до восстановления лейкоцитарной формулы и прекращения лихорадки. Продолжить лечение иммунодепрессантом рекомендуется после восстановления числа нейтрофилов. При повторном эпизоде снижения числа клеток крови рекомендуется проконсультироваться с врачом ревматологом стационара и решить вопрос о коррекции терапии. При*

необходимости ребенок госпитализируется в ревматологическое отделение, инициировавшее лечение ритуксимабом для коррекции терапии.

- Рекомендуется проведение биохимического анализа крови 1 раз в 2 нед [2].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *рекомендуется определение следующих показателей: (общий белок, белковые фракции, мочевины, креатинина, билирубина, калия, натрия, ионизированного кальция, АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы). Рекомендуется пропустить инъекции/приемы иммунодепрессанта при повышении уровня мочевины, и/или креатинина, и/или АЛТ, АСТ, и/или билирубина выше нормы. Продолжить прием ГК перорально. Биохимический анализ крови повторить через неделю. Продолжить лечение иммунодепрессантом рекомендуется после восстановления биохимических показателей крови. При повторном эпизоде повышения биохимических показателей крови рекомендуется проконсультироваться с врачом ревматологом стационара и решить вопрос о коррекции терапии. При необходимости ребенок госпитализируется в ревматологическое отделение, инициировавшее лечение ритуксимабом, для коррекции терапии.*

- Рекомендуется проведение иммунологического анализа крови 1 раз в 3 мес [2].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *определяются концентрации Ig A, M, G; СРБ.*

- Рекомендуется назначение человеческого нормального внутривенного иммуноглобулина, содержащего IgA, G и M, в дозе 2–8 мл/кг в случае снижения сывороточного уровня всех иммуноглобулинов [2].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *рекомендовано пропустить инъекции/приемы иммунодепрессанта. Продолжить прием ГК перорально. Если не достигается достаточный уровень иммуноглобулинов или происходит быстрое их понижение, дозу иммуноглобулина можно увеличить до 16 мл/кг или сократить интервал между введениями; продолжить лечение иммунодепрессантом после восстановления уровня иммуноглобулинов сыворотки крови. При повторном эпизоде снижения сывороточного уровня иммуноглобулинов рекомендуется госпитализация в ревматологический стационар, инициировавшее лечение ритуксимабом.*

- Рекомендуется назначение человеческого нормального внутривенного иммуноглобулина, содержащего IgG, в дозе 2–8 мл/кг в случае снижения сывороточного уровня иммуноглобулина G (IgG) [2].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *рекомендовано пропустить инъекции/приемы иммунодепрессанта. Продолжить прием ГК перорально. Если не достигается достаточный уровень IgG, или происходит быстрое его понижение, дозу иммуноглобулина можно увеличить до 16 мл/кг или сократить интервал между введениями; продолжить лечение иммунодепрессантом после восстановления уровня иммуноглобулина G сыворотки крови. При повторном эпизоде снижения сывороточного уровня иммуноглобулинов рекомендуется госпитализация в ревматологический стационар, инициировавшее лечение ритуксимабом.*

- Рекомендуется проведение клинического анализа мочи — 1 раз в мес [2].

Уровень достоверности доказательств D

- Рекомендуется проведение ЭКГ 1 раз в 3 мес [2].

Уровень достоверности доказательств D

- Рекомендуется проведение УЗИ брюшной полости, сердца, почек — 1 раз в 6 мес [2].

Уровень достоверности доказательств D

- Рекомендуется назначение антибактериальных препаратов широкого спектра действия при острой или обострении хронической инфекции [2].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *рекомендуется пропустить инъекции/приемы иммунодепрессанта. Прием ГК перорально продолжить. Возобновление лечения иммунодепрессантом рекомендуется не ранее, чем через неделю после полного купирования клинических и лабораторных признаков инфекции и окончания антибактериальной терапии.*

- Рекомендуется назначение внутривенно: ко-тримаксозола + триметоприма 15 мг/кг/сутки (по триметоприму), кларитромицина 15 мг/кг/сутки и цефтриаксона 50–100 мг/кг при катаральных явлениях, лихорадки, кашле [2].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *рекомендуется пропустить инъекции/приемы иммунодепрессанта. Продолжить прием ГК перорально. Проведение компьютерной томографии*

легких для исключения интерстициальной (атипичной) пневмонии (на раннем этапе протекает, как правило, бессимптомно, с последующим развитием дыхательной недостаточности). Срочная госпитализация в ревматологическое отделение, инициировавшее терапию ритуксимабом.

- Рекомендуется проведение плановой госпитализации 2 раза в год [2, 3].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *рекомендуется госпитализация для проведения полного обследования и при необходимости — коррекции терапии.*

- Рекомендуется проведение внеплановой госпитализации в случае обострения болезни или развития серьезных нежелательных явлений [2, 3].

Уровень достоверности доказательств D

6.2.3.2 Ведение пациентов, получающих инфликсимаб

- Рекомендуется проведение осмотра врачом-ревматологом 1 раз в мес [2].

Уровень достоверности доказательств D

- Рекомендуется проведение клинического анализа крови 1 раз в 2 нед [2].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *рекомендуется определение концентрации гемоглобина, числа эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, СОЭ. Рекомендуется пропустить инфузию инфликсимаба и инъекции/приемы иммунодепрессанта при снижении числа лейкоцитов и/или, эритроцитов, и/или тромбоцитов ниже нормы. Прием ГК перорально продолжить. Клинический анализ крови рекомендуется повторить через неделю; возобновление лечения ГИБП и иммунодепрессантом в той же дозе рекомендуется после восстановления показателей клинического анализа крови. При повторном эпизоде снижения клеток крови рекомендуется проконсультироваться с врачом ревматологом стационара и решить вопрос о коррекции терапии. При необходимости рекомендуется госпитализация в ревматологическое отделение, инициировавшее лечение ингибитором ФНО α для коррекции терапии.*

- Рекомендуется проведение биохимического анализа крови 1 раз в 2 нед [2].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *рекомендуется определение следующих показателей: общий белок, белковые фракции, мочевины, креатинина, билирубина, калия, натрия, ионизированного кальция, АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы. Рекомендуется пропустить инфузию инфликсимаба и инъекции/приемы иммунодепрессанта при повышении уровня мочевины, и/или креатинина, и/или АЛТ, АСТ, и/или билирубина выше нормы. Прием ГК перорально продолжить. Биохимический анализ крови рекомендуется повторить через неделю. Возобновление лечения ГИБП и иммунодепрессантом в той же дозе рекомендуется после восстановления биохимических показателей крови. При повторном эпизоде повышения биохимических показателей крови рекомендуется проконсультироваться с врачом ревматологом стационара и решить вопрос о коррекции терапии. При необходимости рекомендуется госпитализация в ревматологическое отделение, инициировавшее лечение ингибитором ФНО α для коррекции терапии.*

- Рекомендуется проведение иммунологического анализа крови 1 раз в 3 мес [2].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *определяются концентрация Ig A, M, G; СРБ, РФ, АСЛО., антител к двуспиральной ДНК и АНФ. При повышении титра антител к двуспиральной ДНК и АНФ рекомендуется отменить ингибитор ФНО α , проконсультироваться с врачом ревматологом отделения, которое инициировала лечение ингибитором ФНО α , и госпитализировать ребенка для коррекции терапии.*

- Рекомендуется проведение клинического анализа мочи — 1 раз в мес [2].

Уровень достоверности доказательств D

- Рекомендуется проведение ЭКГ 1 раз в 3 мес [2].

Уровень достоверности доказательств D

- Рекомендуется проведение УЗИ брюшной полости, сердца, почек — 1 раз в 6 мес [2].

Уровень достоверности доказательств D

- Рекомендуется проведение плановой госпитализации 2 раза в год [2].

Уровень достоверности доказательств D

- Рекомендуется проведение консультации окулиста 1 раз в 3 мес [2].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *рекомендуется госпитализация для проведения полного обследования и при необходимости — коррекции терапии.*

- Рекомендуется назначить антибактериальные препараты широкого спектра действия перорально при острой или обострении хронической инфекции [2, 3, 4].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *рекомендуется пропустить инфузии ингибитора ФНО α и инъекции/приемы иммунодепрессанта. Прием ГК перорально продолжить. Возобновление лечения ГИБП и иммунодепрессантом рекомендуется не ранее, чем через неделю после полного купирования клинических и лабораторных признаков инфекции и окончания антибактериальной терапии. При необходимости рекомендуется госпитализация в ревматологическое отделение для коррекции терапии.*

6.3 Исходы и прогноз

Прогноз заболевания зависит от на какой стадии болезни был установлен диагноз и начата терапия. Однако несмотря на проводимую терапию может развиваться подглоточный стеноз, потеря слуха, дыхательная недостаточность, у 1/3 пациентов развивается необратимая почечная недостаточность, у 22% пациентов развиваются побочные эффекты лечения циклофосфамидом: цистит, бесплодие. У пациентов, получающих ГК развиваются катаракта, глаукома, стероидная миопатия, компрессионные переломы позвоночника, нарушение роста.

Критерии оценки качества медицинской помощи

Таблица 3 - Организационно-технические условия оказания медицинской помощи.

Вид медицинской помощи	Специализированная медицинская помощь
Условия оказания медицинской помощи	Стационарно / в дневном стационаре
Форма оказания медицинской помощи	Плановая

Таблица 4 - Организационно-технические условия оказания медицинской помощи.

Вид медицинской помощи	Специализированная медицинская помощь
Условия оказания медицинской помощи	Стационарно / в дневном стационаре
Форма оказания медицинской помощи	Плановая

Таблица 5 - Критерии качества диагностики

№	Критерий	Уровень достоверности
---	----------	-----------------------

№	Критерий	Уровень достоверности
1	Выполнен клинический анализ крови, анализ крови биохимический общетерапевтический	D
2	Выполнена коагулограмма	D
3	Выполнен клинический анализ мочи	D
4	Выполнено определение сывороточной концентрации иммуноглобулинов (Ig) G, A, M, С-реактивного белка, титр ревматоидного фактора, антинуклеарного фактора, антител к двуспиральной ДНК, антитела к кардиолипинам, β 2-гликопротеину, антитела к цитоплазме нейтрофилов	D
5	Выполнено комплексное ультразвуковое исследование внутренних органов, эхокардиография, электрокардиография, ультразвуковая доплерография и дуплексное сканирование сосудов, компьютерная томография органов грудной клетки и брюшной полости, магнитно-резонансная томография брюшной полости и головного мозга	D
6	Выполнена компьютерная томография костей лицевого скелета	D
7	Выполнена оценена функция внешнего дыхания	D
8	Выполнена эзофагогастродуоденоскопия и колоноскопия	D
9	Выполнено исключение других ревматических, инфекционных, онкологических заболеваний и врожденных аномалий развития сосудов	D

Таблица 6- Критерии качества лечения

№	Критерий	Уровень достоверности доказательности
1	Проведена терапия преднизолоном перорально в сочетании с пульс-терапией глюкокортикоидами и циклофосфамидом в сочетании с ко-тримоксазолом (для индукции ремиссии 3-6 мес)	A
2	Проведена терапия преднизолоном (или метилпреднизолоном) перорально в дозе 1-2 мг/кг/сут	A
3	Проведена пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 10-30 мг/кг на введение в течение 3 последовательных дней	C
4	Проведена терапия циклофосфамидом перорально в дозе 2,0 мг/кг/сут или внутривенно в дозе 0,5-0,75 мг/м ² на введение 1 раз в 2 недели, или 500-1000 мг/м ² на введение 1 раз в месяц, или в дозе 15 мг/кг введение 1 раз в 2 нед	A
5.	Проведен плазмаферез и терапия иммуноглобулином человека нормальным, ритуксимабом или инфликсимабом при неэффективности глюкокортикоидов с циклофосфамидом, геморрагическом альвеолите, прогрессирующем поражении почек	C

№	Критерий	Уровень достоверности доказательности
6	Проведена терапия ритуксимабом внутривенно в дозе 375 мг/м ² на введение в течение 4 последовательных недель или в дозе 750 мг/м ² на введение дважды с интервалом 14 дней	C
7	Проведена терапия ко-тримоксазолом перорально в дозе 5 мг/кг в сутки 1 раз в день	D
8	Проведена терапия иммуноглобулином человека нормальным внутривенно в дозе 1-2 гр/кг на курс	C
9	Проведена терапия инфликсимабом внутривенно в дозе 5 мг/кг на введение 2 раза в месяц	C
10	Проведена терапия алпростадиллом (при нарушениях кровообращения, некрозах, гангренах)	D
11	Проведена терапия алпростадиллом внутривенно в суточной дозе 3-6 мкг/кг/час в течение 12 часов	D
12	Проведена терапия антикоагулянтами и ангиагрегантами	D
13	Проведена терапия метотрексатом 15 мг/м ² (0,5-1 мг/кг) подкожно еженедельно при раннем локализованном варианте течения без поражения почек	B
14	Проведена терапия преднизолоном перорально в сочетании с иммунодепрессантами для поддержания ремиссии (24 мес-3 г)	B
15	Проведена терапия преднизолоном в дозе 0,2-0,3 мг на кг с азатиоприном 2-3 мг/кг перорально ежедневно или метотрексатом 15 мг/м ² (0,5-1 мг/кг) подкожно еженедельно, или лефлуномидом 0,6мг/кг перорально ежедневно, или микофенолата мофитилом 600 мг/м ² перорально ежедневно (для поддержания ремиссии)	B B B C
16	Выполнен контроль эффективности терапии через 1 неделю, 1, 3 месяца и далее каждые 6 месяцев	D
17	Выполнен контроль безопасности терапии через 1 неделю, 1, 3 месяца и далее каждые 6 месяцев	D
18	Выполнена коррекция терапии при ее неэффективности и/или непереносимости на любом этапе лечения	D
19	Достигнут переход болезни в неактивную фазу	D
20	Достигнуто улучшение кровообращения в артериальных сосудах крупного калибра	D

Список литературы

1. Бокерия Л.А., Покровский А.В., Сокурено Г.Ю. и др. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий. Российский согласительный документ. *Москва*. 2013. 72 с.
2. Баранов А.А., Алексеева Е.И. Клинические рекомендации для педиатров. Ревматические болезни у детей. Москва: ПедиатрЪ. 2016. 144 стр.
3. Детская ревматология. Атлас. Изд. 2-е перераб. и доп. Под ред. А.А. Баранова, Е.И. Алексеевой. *Москва: ПедиатрЪ*. 2015. С. 66-69.
4. Лыскина Г.А. Системные васкулиты. В кн.: Рациональная фармакотерапия детских заболеваний. Под ред. А.А.Баранова, Н.Н. Володина, Г.А. Самсыгиной./И.:Литтерра. 2007. С. 842-871.
5. Покровский А.В., Зотиков А.Е., Юдин В.И. Неспецифический аортоартериит (болезнь Такаясу). *М.:ИРСИС*. 2002.
6. Смитиенко И.О. Клинические варианты органных поражений, оценка активности и прогноза артериита Такаясу. Автореф. дис. .канд. мед. наук. *М*. 2010. 22 с.
7. Forsey J, Dhandayutharani G, Hamilton M. et al. Takayasu arteritis: key clinical factors for early diagnosis. *Arch Dis Child.Educ Pract Ed*. 2011;96:176-82.
8. Hedna VS, Patel A, Bidari S, Elder M, Hoh BL.Yachnis A, Waters MR Takayasu's Arteritis: is it a reversible disease? Case reportand literature review. *Surg NeurolInt*. 2012;3:132.
9. Henes JC, Mueller M, Pfannenberг 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.
10. Johnston SL, Rock RJ, Gompels MM. Takayasu arteritis: a review. *J Clin Pathol*. 2002;55(7):481-486 (PMID: 12101189).
11. Mason JC.Takayasu arteritis_advances in diagnosis and management. *Nature Reviews Rheumatology*. 2010;6:407-416.
12. Mukhtyar C et al. EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:318-323.
13. Perera AH, Mason JC, Wolfe J.H.Takayasu Arteritis: Criteria for Surgical Intervention Should Not Be Ignored. *IntJVascMed*. 2013;2013:8.
14. Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB. et al. Textbook of pediatric rheumatology. 5th edn. *ElsevierSaunders, Philadelphia*. 2016.
15. Sadurska E, Jawniak R, Majewski M, Czekajska_Chehab E. Takayasu arteritis as a

- cause of arterial hypertension. Case report and literature review. *EurJPediatr.* 2012;171:863-869.
16. Soto ME, Melendez_Ramirez G, Kimura_Hayama E. et al. Coronary CT angiography in Takayasu arteritis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2011;4(9):958-966.
 17. 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.
 18. Edmondson SJ1, Attaran S1, Rosendahl UP1. Complete Resolution of Wegener's Granulomatosis Lung Granuloma After Aortic Root Replacement. *Aorta (Stamford).* 2016 Feb 1;4(1):25-28. eCollection 2016.
 19. Koturović Z1, Knežević M, Rašić DM. Clinical significance of routine lacrimal sac biopsy during dacryocystorhinostomy: A comprehensive review of literature. *Bosn J Basic Med Sci.* 2016 Oct 18. doi: 10.17305/bjbms.2016.1424. [Epub ahead of print]
 20. Kubaisi B1, Abu Samra K1, Foster CS2. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's disease): An updated review of ocular disease manifestations. *Intractable Rare Dis Res.* 2016 May;5(2):61-9. doi: 10.5582/irdr.2016.01014.
 21. Crickx E1, Machelart I2, Lazaro E2, Kahn JE3, Cohen-Aubart F4, Martin T5, Mania A6, Hatron PY7, Hayem G8, Blanchard-Delaunay C9, de Moreuil C10, Le Guenno G11, Vandergheynst F12, Maurier F13, Crestani B14, Dhote R15, Silva NM16, Ollivier Y16, Mehdaoui A17, Godeau B18, Mariette X19, Cadranel J20, Cohen P1, Puéchal X1, Le Jeune C1, Mouthon L1, Guillevin L1, Terrier B1; French Vasculitis Study Group. Intravenous Immunoglobulin as an Immunomodulating Agent in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitides: A French Nationwide Study of Ninety-Two Patients. *Arthritis Rheumatol.* 2016 Mar;68(3):702-12. doi: 10.1002/art.39472.

Приложение А1. Состав рабочей группы

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

1. **Баранов А.А.** д.м.н., профессор, акад. РАН, Председатель Исполкома Союза педиатров России. Награды: Орден Трудового Красного Знамени, Орден Почета, Орден «За заслуги перед Отечеством» IV степени, Орден «За заслуги перед Отечеством» III степени
2. **Алексеева Е.И.** д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, член Исполкома Союза Педиатров России, главный внештатный специалист детский ревматолог Министерства здравоохранения Российской Федерации. Награды: Почетная грамота РАМН, нагрудный знак «Отличник здравоохранения», Почетные грамоты Министерства здравоохранения РФ, Почетная грамота Совета Федерации РФ.
3. **Валиева С.И.**, д.м.н. Награды: Почетная грамота Министерства здравоохранения Российской Федерации
4. **Бзарова Т.М.**, д.м.н.
5. **Лыскина Г.А.**, д.м.н., профессор
6. **Часнык В.Г.**, д.м.н. профессор
7. **Костик М.М.**, к.м.н.

Конфликт интересов: члены рабочей группы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория

1. Врачи-педиатры
2. Врачи-ревматологи детских ревматологических отделений
3. Врачи-ревматологи детских ревматологических кабинетов детских поликлиник

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 детских ревматологов первичного звена получены комментарии в отношении доходчивости изложения важности предлагаемых рекомендаций, как инструмента повседневной практики.

Все комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались авторами рекомендаций. Каждый пункт обсуждался в отдельности.

Консультация и экспертная оценка

Проект рекомендаций был рецензирован независимыми экспертами, которые, оценивали доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Авторский коллектив

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

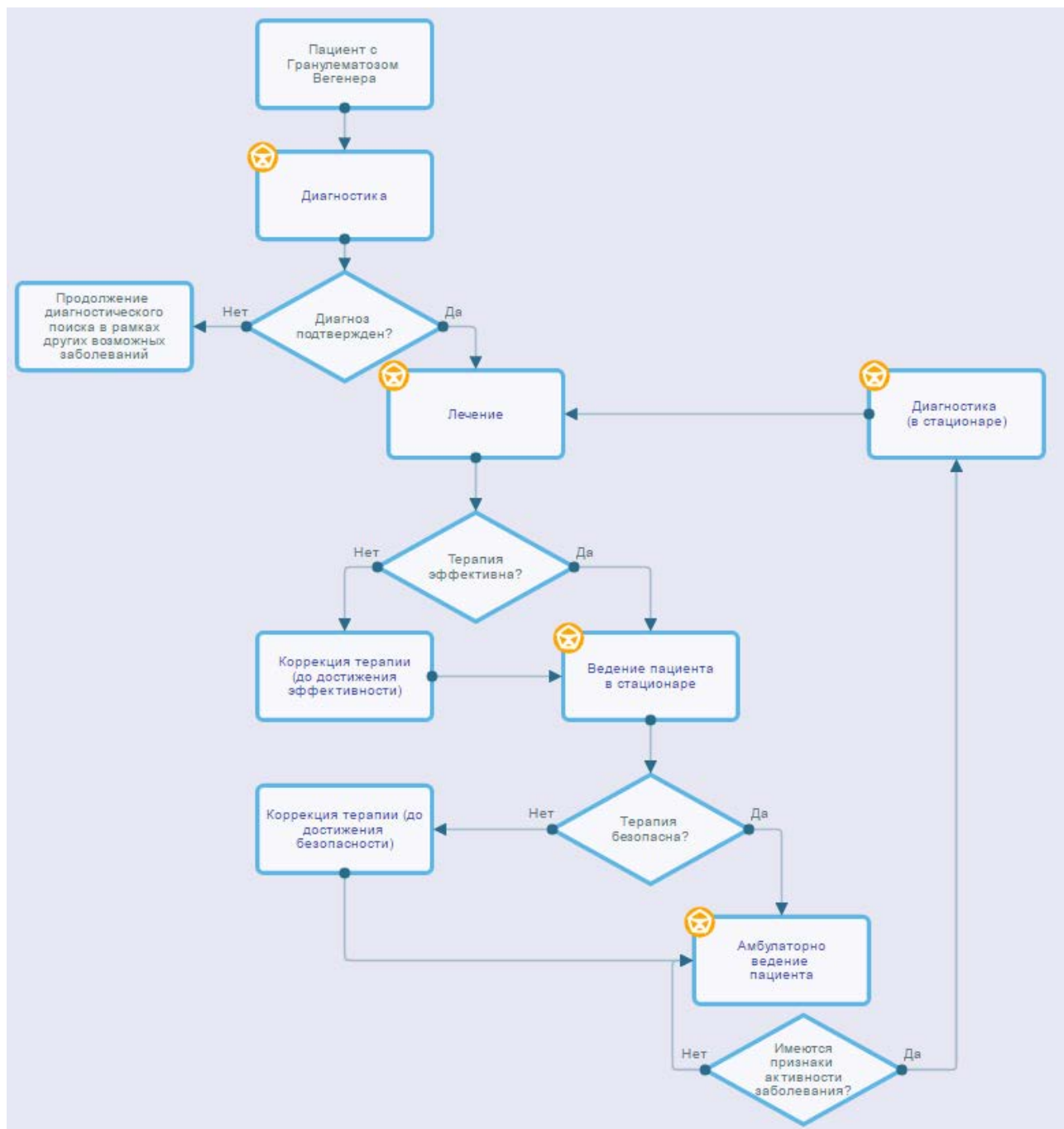
Таблица III - Уровни доказательности используемых медицинских технологий по определению Центра доказательной медицины Оксфордского университета

Класс (уровень)	Критерии достоверности
I (A)	Большие двойные слепые плацебоконтролируемые исследования, а также данные, полученные при мета-анализе нескольких рандомизированных контролируемых исследований
II (B)	Небольшие рандомизированные и контролируемые исследования, при которых статистические данные построены на небольшом числе больных.
III (C)	Нерандомизированные клинические исследования на ограниченном количестве пациентов
IV (D)	Выработка группой экспертов консенсуса по определённой проблеме

Приложение А3. Связанные документы

1. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 25 октября 2012 г. N 441н «Об утверждении Порядка медицинской помощи детям по профилю ревматология», зарегистрирован в Министерстве юстиции Российской Федерации 25 декабря 2012 г. Регистрационный N 26370.
2. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 07 октября 2015 г. №700н «О номенклатуре специальностей специалистов, имеющих высшее медицинское и фармацевтическое образование» (зарегистрировано в Министерстве юстиции Российской Федерации 12.11.2015 N 39696).
3. Приказ Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 8 октября 2015 года № 707н «Об утверждении Квалификационных требований к медицинским и фармацевтическим работникам с высшим образованием по направлению подготовки «Здравоохранение и медицинские науки» Зарегистрировано в Министерстве юстиции Российской Федерации 23 октября 2015 года, регистрационный № 39438
4. Постановление Правительства от 26 апреля 2012 г. N 403 «О порядке ведения федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента».

Приложение Б. Алгоритм ведения пациентов



Приложение В. Информация для пациентов.

АНЦА-АССОЦИИРОВАННЫЙ ВАСКУЛИТ: Гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера, ГПА) и микроскопический полиангиит (МПА)

1. Что это такое?

ГПА является хроническим системным васкулитом, поражающим в основном мелкие кровеносные сосуды и ткани верхних дыхательных путей (носа и пазух), нижних дыхательных путей (легких) и почек. Термин «гранулематоз» обозначает особый вид воспалительных поражений – образование мелких многослойных узелков внутри и вокруг сосудов, которые видны при исследовании под микроскопом. МПА поражает мелкие сосуды. При обоих заболеваниях присутствуют антитела, называемые АНЦА (анти-нейтрофильные цитоплазматические антитела); поэтому эти заболевания и называются АНЦА-ассоциированными.

2. Как часто встречается это заболевание? Отличается ли заболевание у детей от заболевания у взрослых?

ГПА является редким заболеванием, особенно в детском возрасте. Истинная частота неизвестна, но она, вероятно, не превышает 1 нового пациента на 1 миллион детей в год. Более 97% случаев зарегистрированы у лиц белой (европеоидной) расы. Среди детей оба пола страдают в равной степени, в то время как среди взрослых мужчины страдают несколько чаще, чем женщины.

3. Каковы основные симптомы?

У значительной части пациентов заболевание проявляется отеком слизистой оболочки придаточных пазух носа, который не проходит после применения антибиотиков и противоотечных средств. Существует тенденция к образованию корок на носовой перегородке, кровотечению и язвам, которые иногда вызывают деформацию, известную как седловидный нос. Воспаление дыхательных путей ниже голосовых связок может вызвать сужение трахеи, что приводит к хриплости голоса и проблемам с дыханием. Наличие воспалительных узелков в легких приводит к симптомам пневмонии с одышкой, кашлем и болью в груди. Поражение почек изначально присутствует лишь у небольшой части пациентов, но становится чаще по мере прогрессирования заболевания. Оно приводит к аномальным результатам анализа мочи, почечных проб, а также к гипертонии. Воспалительный инфильтрат может образовываться позади глазного яблока, выталкивая его вперед (протрузия), или в среднем ухе, вызывая хроническое воспаление среднего уха. Часто встречаются общие симптомы, такие как потеря веса, повышенная утомляемость, лихорадка и потливость в ночное время, а также различные кожные проявления и проблемы с опорно-двигательным аппаратом. МПА поражает преимущественно почки и легкие.

4. Как диагностируется данное заболевание?

Клинические симптомы воспалительных очагов в верхних и нижних дыхательных путях, а также нарушение функции почек, которое, как правило, проявляется наличием крови и белка в моче и повышением концентрации в крови веществ, которые подвергаются клиренсу в почках (креатинин, мочевины), с большой вероятностью указывают на ГПА. Анализы крови, как правило, демонстрируют повышение уровня неспецифических воспалительных маркеров (СОЭ, СРБ) и возрастание титров АНЦА. Для подтверждения диагноза можно выполнить биопсию ткани.

5. Какое лечение применяется?

Кортикостероиды в сочетании с циклофосфамидом являются основным средством индукционной терапии при ГПА/МПА у детей. Другие лекарственные средства, подавляющие иммунную систему, такие как ритуксимаб, можно использовать в соответствии с индивидуальной ситуацией. После того, как заболевание выйдет из активной фазы, оно будет контролироваться за счет применения «поддерживающей терапии». Как правило, с этой целью используются азатиоприн, метотрексат или мофетила микофенолат. Дополнительные методы лечения включают антибиотики (часто продолженного действия, такие как ко-тримоксазол), препараты, расширяющие кровеносные сосуды, средства, снижающие артериальное давление, средства, предотвращающие образование тромбов (аспирин или антикоагулянты) и болеутоляющие препараты (нестероидные противовоспалительные средства – НПВС).

Приложение Г. Расшифровка примечаний

...^ж – лекарственный препарат, входящий в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2016 год (Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 N 2724-р)

...^{вк} – лекарственный препарат, входящий в Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций (Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 N 2724-р)

* - после получения информированного согласия родителей и пациентов в возрасте старше 14 лет, согласия Локального этического и Формулярного комитетов в условиях специализированного ревматологического стационара федерального уровня.