



**ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
«АССОЦИАЦИЯ РЕВМАТОЛОГОВ РОССИИ»
ASSOCIATION OF RHEUMATOLOGISTS OF RUSSIA**

**КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ
СИСТЕМНЫХ ВАСКУЛИТОВ**

2013 год

Оглавление

1. Методология.
2. Определение, принципы диагностики.
 - 2.1. Принципы диагностики АНЦА- ассоциированных системных васкулитов
 - 2.2. Принципы диагностики узелкового полиартериита
 - 2.3. Принципы диагностики геморрагического васкулита (пурпуры Шенлейна- Геноха)
 - 2.4. Принципы диагностики гигантоклеточного артериита и ревматической полимиалгии
 - 2.5. Принципы диагностики артериита Такаясу
3. Общие принципы лечения системных васкулитов.
 - 3.1 Лечение АНЦА- ассоциированных системных васкулитов
 - 3.2 Лечение узелкового полиартериита
 - 3.3 Лечение геморрагического васкулита (пурпуры Шенлейна- Геноха).
 - 3.4 Лечение гигантоклеточного артериита и ревматической полимиалгии.
 - 3.5 Лечение артериита Такаясу.
4. Мониторинг активности системных васкулитов.

1. Методология

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

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств: доказательной базой для рекомендаций является глубина публикаций вошедших в Кохрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составляла 10 лет.

Методы, использованные для оценки качества и глубины доказательств:

- Консенсус экспертов
- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

сила	описание
A	По меньшей мере, один метаанализ, систематический обзор, или РКИ напрямую примененные к целевой популяции и демонстрирующий устойчивость результатов
B	Группа доказательств, включающих результаты исследований, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующих общую устойчивость результатов
C	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средней вероятностью причинной взаимосвязи
D	Небольшие пилотные исследования, описание случаев, мнение экспертов

Описание метода валидации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами по доступности для понимания врачей ревматологов, врачей первичного звена и участковых терапевтов, оценки их важности для повседневной практики.

Комментарии, полученные от экспертов систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы, регистрировались изменения каждого пункта рекомендаций. Предварительные рекомендации были представлены для дискуссии на Конференции ФГБУ НИИР РАМН, на совещании Экспертного Совета Ассоциации ревматологов России и выставлены для широкого обсуждения на сайте ФГБУ НИИР РАМН и АРР.

Рабочая группа

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

Основные рекомендации

Сила рекомендаций (A-D) приводятся при изложении текста рекомендаций.

2. Определение, принципы диагностики

Системные васкулиты (СВ)- гетерогенная группа заболеваний, основным морфологическим признаком которых является воспаление сосудистой стенки, а клинические проявления зависят от типа, калибра, локализации пораженных сосудов и активности системного воспаления.

В основе современной классификации СВ лежит калибр пораженных сосудов и учитываются основные патогенетические механизмы их повреждения (**таблица 1**).

Таблица 1. Современная классификация СВ (Chapel Hill Consensus Conference, 2012 г.).

Васкулит с поражением сосудов крупного калибра <ul style="list-style-type: none">– артериит Такаясу (неспецифический аортоартериит)– гигантоклеточный артериит (болезнь Хортона) и ревматическая полимиалгия
Васкулит с поражением сосудов среднего калибра <ul style="list-style-type: none">– узелковый полиартериит– болезнь Kawasaki
Васкулиты с поражением сосудов мелкого калибра <p><i>Васкулиты ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА):</i></p> <ul style="list-style-type: none">– микроскопический полиангиит– гранулематоз с полиангиитом (Вегенера)– эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Черджа- Строс) <p><i>Иммунокомплексные васкулиты:</i></p> <ul style="list-style-type: none">– заболевания, ассоциированные с антителами к БМК (синдром Гудпасчера)– криоглобулинемический васкулит– IgA- ассоциированный васкулит (геморрагический васкулит, пурпура Шенлейна- Геноха)– гипокомплементемический уртикарный васкулит (анти- C1q васкулит)
Варибельный васкулит <ul style="list-style-type: none">– болезнь Бехчета– синдром Когана
Васкулит с поражением сосудов единственного органа <ul style="list-style-type: none">– кожный лейкоцитокластический ангиит– кожный артериит– первичный васкулит центральной нервной системы– изолированный аортит– другие
Васкулит ассоциированный с системными заболеваниями <ul style="list-style-type: none">– васкулит при СКВ– ревматоидный васкулит– саркоидный васкулит– другие
Васкулит, ассоциированный с определенными этиологическими факторами <ul style="list-style-type: none">– криоглобулинемический васкулит, ассоциированный в вирусом гепатита С– васкулит, ассоциированный в вирусом гепатита В– аортит, ассоциированный с сифилисом– лекарственный иммунокомплексный васкулит– лекарственный АНЦА- ассоциированный васкулит– паранеопластический васкулит– другие

В **таблице 2** приведены определения наиболее распространенных форм СВ.

Таблица 2. Определения основных нозологических форм системных васкулитов.

Наименование	Определение
Геморрагический васкулит (пурпура Шенлейна- Геноха)	Васкулит с иммунными депозитами IgA, поражающий мелкие сосуды (капилляры, венулы, артериолы). Типичны поражение кожи, кишечника и почек в сочетании с артралгиями или артритом.

Криоглобулинемический васкулит	Васкулит с криоглобулинемическими иммунными депозитами, поражающий мелкие сосуды (капилляры, венулы, артериолы) и сочетающийся с сывороточной криоглобулинемией. Часто поражаются кожа и клубочки почек.
Кожный лейкоцитокластический васкулит	Изолированный кожный лейкоцитокластический ангиит без системного васкулита или гломерулонефрита.
Микроскопический полиангиит	Некротизирующий васкулит преимущественно мелких сосудов (капилляры, венулы, артериолы) с отсутствием иммунных депозитов. Могут так же поражаться артерии мелкого и среднего калибра. Типично развитие некротизирующего гломерулонефрита, часто присоединяется геморрагический альвеолит.
Гранулематоз с полиангиитом (Вегенера)	Некротизирующее гранулематозное воспаление с вовлечением дыхательных путей и некротизирующий васкулит сосудов мелкого и среднего калибра (капилляры, венулы, артериолы, артерии). Часто развивается некротизирующий гломерулонефрит.
Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Черджа-Строс)	Эозинофильное, гранулематозное воспаление с вовлечением респираторного тракта и некротизирующий васкулит сосудов мелкого и среднего калибра. Сочетается с бронхиальной астмой и эозинофилией.
Узелковый полиартериит	Очаговое некротизирующее воспаление артерий преимущественно среднего калибра любой локализации с образованием аневризм, тромбозом, разрывом аневризм с кровотечением, инфарктом пораженных органов и тканей. Не сопровождается гломерулонефритом или поражением артериол, капилляров и венул.
Болезнь Kawasaki	Воспаление, поражающее крупные, средние и мелкие артерии, сочетающееся с кожно-слизистым лимфатическим синдромом. В процесс могут вовлекаться артерии и вены. Часто поражаются коронарные артерии. Обычно встречается у детей
Гигантоклеточный артериит (болезнь Хортона) и ревматическая полимиалгия	Гигантоклеточный артериит- гранулематозный артериит основных ветвей аорты, преимущественно экстракраниальных ветвей сонной артерии с частым поражением височной артерии. Обычно начинается у больных старше 50 лет и часто сочетается с ревматической полимиалгией. Ревматическая полимиалгия- клинический синдром, развивающийся у лиц пожилого и старческого возраста, характеризуется болями и скованностью в области плечевого и тазового пояса, резким увеличением СОЭ.
Артериит Такаясу	Прогрессирующее гранулематозное воспаление аорты и ее основных ветвей. Наиболее предрасположены к заболеванию молодые женщины.

Эпидемиология

СВ относят к числу относительно редких болезней: заболеваемость составляет около 4,2 на 100 000 населения в год, однако в последнее время в мире отмечена тенденция к увеличению их распространенности. В Российской Федерации распространённость СВ не установлена.

В **таблице 3** приведены данные об эпидемиологии отдельных нозологических форм. Чаще всего встречается геморрагический васкулит, преобладающий у детей. Лица пожилого возраста чаще заболевают гигантоклеточным васкулитом.

Таблица 3. Эпидемиология системных васкулитов.

Заболевание	Распространенность (на 1 000 000 населения)	Средний возраст начала заболевания, годы	Доля мужчин среди заболевших, %	Преобладающая географическая распространенность
Узелковый полиартериит	4,6 (2- 18)	48±1,7	60	Нет
Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Черджа-Строс)	2,4 (1- 3)	50±3,0	52- 65	Нет
Гранулематоз с полиангиитом	8,5 (5- 10)	45±1,2	64	Северная Европа

(Вегенера)				
Геморрагический васкулит	140 (130- 200)	от 4,5 до 17 (более 70 % - моложе 20 лет)	46	Нет
Артериит Такаюсу	2,6 (0,2- 2,6)	26±1,2	15	Азия
Гигантоклеточный артериит	178 (150- 200 среди лиц старше 50 лет)	69±0,5	20	Северная Европа

Профилактика

Этиология большинства СВ неизвестна. Большое значение в возникновении УП придают НВУ-инфекции: 30- 70% больных УП инфицированы НВУ с наличием в сыворотке крови маркёров репликации вируса.

Профилактика СВ не проводится.

Скрининг

Не проводится.

Диагностика

(Уровень доказательности С): Диагноз СВ должен быть обоснован наличием клинических проявлений и данными лабораторных исследований.

(Уровень доказательности С): Положительные данные биопсии играют большую роль в подтверждении васкулита.

(Уровень доказательности В): При выборе тактики лечения больных СВ рекомендуется разделять по степени тяжести заболевания, а так же выделять рефрактерный вариант течения СВ, при котором отсутствует обратное развитие клинических проявлений заболевания или отмечается увеличение клинической активности, несмотря на проводимую в течение 6 недель стандартную патогенетическую терапию.

В зависимости от клинической активности СВ выделяют различные фазы заболевания, которые приведены в **таблице 4**.

Таблица 4. Фазы клинического течения СВ.

Клиническая фаза	Бирмингемский индекс активности	Характеристика
Полная ремиссия	0- 1 балл	Отсутствие признаков клинической активности и необходимости в терапии при нормальном уровне С- реактивного белка.
Частичная ремиссия	50% от исходного	Уменьшение в результате проводимого лечения индекса клинической активности на 50% от исходного.
Легкое обострение	< 5 баллов	Появление клинических признаков заболевания с увеличением общей суммы баллов до 5.
Тяжелое обострение	> 6 баллов	Вовлечение в воспалительный процесс жизненно важных органов или систем (легких, почек, ЦНС, сердечно- сосудистой системы), что требует проведения активного патогенетического лечения.

2.1 Принципы диагностики АНЦА- ассоциированных системных васкулитов

Решающее значение в диагностике АНЦА-СВ принадлежит детальному обследованию пациента с выявлением патогномичных симптомов (**таблица 5**). Требуется целенаправленный поиск поражения респираторного тракта с обязательным проведением риноскопии, ларингоскопии, КТ придаточных пазух и легких, поскольку даже выраженные изменения в придаточных пазухах при КТ и тяжелое поражение легких с образованием множественных инфильтратов с деструкцией могут протекать бессимптомно или сопровождаться скудной клинической симптоматикой. Рентгенография грудной клетки обладает меньшей информативностью, чем КТ.

Таблица 5. Классификационные критерии АНЦА-СВ.

Нозологическая форма	Критерии	Характеристика
Гранулематоз с полиангиитом (Вегенера)	1. Воспаление носа и полости рта	Язвы в полости рта; гнойные или кровянистые выделения из носа.
	2. Изменения в легких при рентгенологическом исследовании	Узелки, инфильтраты или полости в легких
	3. Изменения мочи	Гематурия (> 5 эритроцитов в поле зрения) или эритроцитарные цилиндры в осадке мочи.
	4. Данные биопсии	Гранулематозное воспаление в стенке артерии или в периваскулярном и экстраваскулярном пространстве.
	<i>Наличие 2 и более критериев позволяет поставить диагноз с чувствительностью 88% и специфичностью 92%.</i>	
Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Черджа- Строс)	1. Бронхиальная астма	Затруднение дыхания или диффузные хрипы при вдохе.
	2. Эозинофилия	Эозинофилия > 10% от общего количества лейкоцитов.
	3. Моно- или полинейропатия	Мононейропатия, множественная мононейропатия или полинейропатия по типу перчаток или чулок.
	4. Рентгенологические признаки легочных инфильтратов	Мигрирующие или преходящие легочные инфильтраты, выявляемые при рентгенологическом исследовании.
	5. Патология гайморовых пазух	Боль или рентгенологические изменения.
	6. Экстраваскулярная эозинофилия по данным биопсии	Скопление эозинофилов во внесосудистом пространстве.
	<i>Наличие 4 и более критериев позволяет поставить диагноз с чувствительностью 85% и специфичностью 99%.</i>	
Микроскопический полиангиит	Классификационные критерии не разработаны.	

Особенности клинического течения ГПА

ГПА свойственна триада поражения органов с вовлечением верхних дыхательных путей (ВДП), легких и почек.

У подавляющего большинства больных (более 90%), развивается некротизирующее гранулематозное воспаление ВДП: язвенно- некротический ринит, синусит, поражение органа слуха, вовлечение трахеи и гортани с формированием подскладочной гранулемы. Патология ВДП может осложняться перфорацией носовой перегородки с формированием седловидной деформации носа, развитием тяжелого деструктивного пансинусита с распространением гранулематозной ткани в орбиту, потерей слуха, стенозом гортани.

Поражение легких (50- 70%) характеризуется некротизирующим гранулематозным воспалением, которое при рентгенографическом исследовании определяется в виде узлов или инфильтратов, склонных к распаду и формированию полостей. В каждом пятом случае поражение легких протекает бессимптомно, с отсутствием жалоб на кашель и скудной аускультативной картиной даже при тяжелом поражении.

Поражение почек отмечается у 80% пациентов.

Для поражения органа зрения (50%) свойственно формирование псевдотумора орбиты вследствие образования периорбитальной гранулемы, что у каждого пятого больного приводит к слепоте.

Поражение кожи (25- 35%) в первую очередь характеризуется геморрагическими или язвенно- геморрагическими высыпаниями преимущественно на коже конечностей.

Для поражения периферической нервной системы свойственно развитие асимметричного сенсорно- моторного множественного мононеврита (20- 30%),

значительно реже наблюдается дистальная симметричная полинейропатия. У каждого четвертого больного ГПА с поражением органа слуха развивается вторичный (одонтогенный) неврит V, VII пары черепно- мозговых нервов.

Поражение сердца при ГПА не превышает 20%. Как и у всех больных АНЦА- СВ, при ГПА возрастает риск сердечно-сосудистых заболеваний (ИБС, инсульта, периферической артериальной окклюзии), при этом отмечено повышение риска ОИМ, но не стенокардии.

Поражение желудочно- кишечного тракта (ЖКТ) встречается редко (5%).

Среди больных ГПА риск развития обострения выше (65%), чем при МПА или ЭГПА (35%), при этом рецидивы сохраняются и на высоких кумулятивных дозах ЦФ.

Особенности клинического течения МПА.

У 50% больных МПА проявляется в виде тяжёлого лёгочно-почечного синдрома. Как правило, при МПА наблюдают острое начало и более агрессивное течение, чем при ГПА или ЭГПА.

МПА имеет много общих черт с ГПА, отличаясь отсутствием гранулематозного воспаления, вследствие чего МПА не свойственны подскладочный ларингит, седловидная деформация носа, периорбитальные гранулёмы.

Патология легких (35- 70%) при МПА представлена некротизирующим альвеолитом. При рентгенологическом обследовании выявляют инфильтраты без распада, часто с реакцией плевры. Поражение легких при МПА протекает тяжело (особенно при наличии антител к протеиназе-3), у половины больных осложняется легочным кровотечением, что в каждом втором случае становится фатальным. При МПА с гиперпродукцией антител к миелопероксидазе описаны случаи фиброзирующего альвеолита.

Поражение почек отмечается у 90% пациентов и нередко характеризуется быстропрогрессирующим течением (40- 55%), особенно тяжело протекая при наличии антител к ПР-3.

Поражение кожи (70%) характеризуется геморрагическими или язвенно-геморрагическими высыпаниями преимущественно на коже конечностей, реже livedo reticularis, некрозами кожи и подлежащих мягких тканей.

Для поражения органа зрения (30%) свойственно развитие склерита и эписклерита.

Поражение периферической нервной системы (30%) проявляется асимметричным сенсорно- моторным множественным мононевритом.

Поражение ЖКТ (10%) характеризуется болями в животе, диареей, иногда кровотечением вследствие развития ишемических язв желудка и кишечника.

Особенности клинического течения ЭГПА.

Клиническое развитие ЭГПА подразделяют на 3 стадии, которые, как правило, последовательно разворачиваются на протяжении нескольких лет. Для первого этапа свойственно постепенное развитие симптомов бронхиальной астмы, аллергического ринита, синусита, проявлений лекарственной непереносимости, при этом периферическая эозинофилия не всегда выражена. На второй стадии присоединяются эпизоды эозинофильной инфильтрации тканей в виде эозинофильной пневмонии или гастроэнтерита, что часто сочетается с периферической эозинофилией более 10%. Третья стадия ЭГПА характеризуется развитием системного некротизирующего васкулита.

Поражение легких (70%) характеризуется мигрирующими инфильтратами (эозинофильная пневмония) или узлами без полостей распада. Возможно вовлечение плевры (эозинофильный плеврит), умеренное увеличение внутригрудных лимфатических узлов.

Поражение почек отмечается у 20- 45% пациентов.

Поражение сердца (30- 50%) при ЭГПА проявляется разнообразной патологией (перикардит, эндомиокардит, коронарит, сердечная недостаточность, нарушения ритма и проводимости) и становится причиной летального исхода у 50% пациентов.

Поражение кожи (64%) характеризуется геморрагическими или язвенно-геморрагическими высыпаниями преимущественно на коже конечностей, реже уртикарными высыпаниями.

Поражение периферической нервной системы (64%) при ЭГПА развивается чаще, чем при других формах АНЦА-СВ и характеризуется асимметричным сенсорно-моторным множественным мононевритом. Поражение центральной нервной системы (10%) может проявляться невритом черепно- мозговых нервов, острыми нарушениями мозгового кровообращения, очаговыми изменениями мозга, эпи- синдромом.

Для поражения органа зрения (30%) свойственны склерит и эписклерит.

Поражение ЖКТ (10%) связано как с эозинофильным гастроэнтеритом, так и с васкулитом стенки кишечника, способным вызвать образование ишемических язв, перфорацию.

Особенности поражения почек при АНЦА-СВ.

Заболевания, относящиеся к АНЦА-СВ, имеют единые морфологические изменения в почках, сходный патогенез, клиническое течение и прогноз. К отличительным особенностям клинического течения АНЦА- ассоциированного ГН относят:

- сочетание с другими системными проявлениями некротизирующего васкулита;
- склонность к быстро прогрессирующему течению (БПГН) со снижением СКФ более чем на 50% в течение нескольких недель или месяцев;
- умеренная артериальная гипертензия;
- протеинурия, не превышающая 3 г в сутки.

АНЦА-ГН может проявляться бессимптомной протеинурией и микрогематурией (редко макрогематурией), БПГН, остроснефритическим синдром. Не свойственно развитие нефротического синдрома или злокачественной артериальной гипертензии. Наиболее часто БПГН развивается при МПА (40- 55%), особенно тяжело протекая при наличии антител к ПР-3. ГН может быть дебютным проявлением АНЦА-СВ или присоединяться в ходе последующих обострений, в связи с чем, требуется внимательное мониторирование показателей поражения почек на всем протяжении болезни.

Лабораторная диагностика АНЦА- СВ.

Основное значение имеет определение в сыворотке крови АНЦА методом непрямой иммунофлуоресценции (с использованием нейтрофилов здоровых доноров, фиксированных этанолом) или с помощью иммуноферментного анализа с определением специфичности к протеиназе-3 (ПР-3) или миелопероксидазе (МПО). Характерно увеличение СОЭ, концентрации СРБ, нормохромная нормоцитарная анемия, умеренный тромбоцитоз.

АНЦА с цитоплазматическим типом иммунофлуоресцентного свечения (цАНЦА) или антитела к ПР-3 высокочувствительны и специфичны для ГПА (более 90%). АНЦА с перинуклеарным типом свечения (пАНЦА) обнаруживают у 70 % больных ЭГПА, но не всегда со специфичностью к МПО. При МПА и идиопатическом БПГН примерно с одинаковой частотой обнаруживают антитела к ПР-3/цАНЦА и антитела к МПО/пАНЦА. Хорошо известно, что АНЦА, являясь важным диагностическим маркером АНЦА-ГН, имеют невысокую ценность для мониторирования активности заболевания, поскольку могут присутствовать в сыворотке крови даже во время полной клинической ремиссии заболевания.

(Уровень доказательности А): Исследование АНЦА методом НИФ и/или ИФА следует проводить в соответствии с клинической ситуацией.

Клинические показания для определения АНЦА включают:

- гломерулонефрит, особенно быстро прогрессирующий
- кровохарканье/легочное кровотечение, особенно в сочетании с гломерулонефритом
- кожный васкулит, сопровождающийся системными проявлениями
- множественные очаги поражения легких при рентгенологическом исследовании
- хроническое деструктивное поражение верхних дыхательных путей
- затяжное течение синусита или отита
- подскладочный стеноз гортани/трахеи
- множественный мононеврит или другая периферическая нейропатия
- псевдотумор орбиты

Гистологическое исследование при АНЦА- СВ.

(Уровень доказательности С): Положительные данные биопсии играют большую роль в подтверждении васкулита.

При биопсии слизистой носа у больных ГПА обнаруживают деструктивно-продуктивный васкулит и гигантоклеточные некротизирующие гранулёмы. Биопсия ткани орбиты в случае ГПА с псевдотумором орбиты необходима для дифференциальной диагностики с различными доброкачественными и злокачественными новообразованиями, в частности с IgG- ассоциированным заболеванием. Диагностическая ценность крайне редко выполняемой открытой биопсии легкого значительно выше, чем трансбронхиальной или биопсии слизистой оболочки носа и придаточных пазух. При биопсии кожно- мышечного лоскута у больных ЭГПА обнаруживают картину деструктивно- продуктивного васкулита с эозинофильной инфильтрацией.

Биопсия почки (с обязательным применением иммунолюминисцентной микроскопии) позволяет подтвердить диагноз АНЦА-ГН при наличии фибриноидного некроза капилляров клубочка и артериол, экстракапиллярного пролиферативного ГН с эпителиальными и/или фибро- эпителиальными “полулуниями” в клубочках в сочетании с отсутствием иммунных депозитов в ткани почки. Показаниями к диагностической биопсии почки являются:

- нефропатия неясного генеза с протеинурией более 1 г/л, постоянной или рецидивирующей клубочковой гематурией;
- острая или подострая почечная недостаточность с симптомами ГН или с системными проявлениями.

2.2 Принципы диагностики узелкового полиартериита.

Решающее значение в диагностике узелкового полиартериита (УП) принадлежит детальному обследованию пациента с выявлением патогномичных симптомов (**таблица 6**). Необходимость ранней диагностики продиктована потребностью в агрессивной терапии до развития поражения жизненно важных органов.

Таблица 6. Классификационные критерии УП (R. W. Lightfoot и соавт., 1990).

Критерий	Характеристика
1. Снижение массы	Потеря массы тела с начала заболевания на 4 кг и более, не связанная с особенностями питания.
2. Сетчатое ливедо	Пятнистые, сетчатые изменения рисунка кожи на конечностях и туловище.
3. Боль в яичках	Боль в яичках, не связанная с инфекцией, травмой и т.д.
4. Слабость или боли в голени	Диффузные миалгии (исключая плечевой пояс или поясничную область), мышечная слабость или болезненность в мышцах нижних конечностей.
5. Нейропатия	Мононейропатия, множественный мононеврит или полинейропатия.
6. Диастолическое АД > 90 мм рт. ст.	Артериальная гипертензия с уровнем диастолического АД более 90 мм рт. ст.

7. Повышение в крови уровня мочевины или креатинина	Мочевина более 40 мг/дл или креатинин более 15 мг/дл, не связанное с дегидратацией или нарушением выделения мочи.
8. Инфицирование вирусом гепатита В	Наличие HBsAg или антител к вирусу гепатита В в сыворотке крови.
9. Изменения при ангиографии	Выявляемые при ангиографии аневризмы или окклюзии висцеральных артерий, не обусловленные атеросклерозом, фибромускулярной дисплазией и другими невоспалительными заболеваниями.
10. Данные биопсии	Инфильтрация нейтрофилами артерий мелкого или среднего калибра при биопсии.
<i>Наличие 3 и более критериев позволяет поставить диагноз УП с чувствительностью 82,2% и специфичностью 86,6%.</i>	

Особенности клинического течения УП.

Клиническая картина УП отличается значительным полиморфизмом. Клинические проявления УП с наличием HBV и при его отсутствии сходны. Острое начало характерно для УП лекарственного генеза.

Для ранней стадии типичны лихорадка с проливными потами, снижение массы тела, вплоть до прогрессирующей кахексии, миалгии (прежде всего в икроножных мышцах).

Поражение почек (80%) относится к прогностически неблагоприятным признакам, развивается вследствие вовлечения почечных артерий, редко клубочков почки. Проявляется умеренной протеинурией (< 3 г/сут), микрогематурией, артериальной гипертензией. Макрогематурия наблюдается редко и позволяет предполагать развитие инфаркта почки. Быстрое нарастание почечной недостаточности может быть связано с множественными инфарктами почек. Редко наблюдаются олигурическая ОПН вследствие сосудистых катастроф (разрыв аневризмы почечной артерии, острый тромбоз внутривисцеральных сосудов), периуретральный васкулит со стенозом мочеточников и развитием анурии и почечной недостаточности. У пациентов, инфицированных HBV, встречаются другие варианты поражения почек: мембранозная нефропатия (у детей), мезангиокапиллярный гломерулонефрит, IgA нефропатия, ГН вследствие смешанной криоглобулинемии.

Характерно развитие злокачественной артериальной гипертензии с диастолическим давлением более 90 мм.рт.ст., что сопровождается типичными изменениями сердца (левожелудочковая недостаточность), глазного дна (ретинопатия, отек дисков зрительных нервов), развитием гипертонической энцефалопатии.

Поражение сердца (40%) может проявляться кардиомегалией, нарушениями ритма, коронаритом (с развитием стенокардии или инфаркта миокарда).

Поражение кожи (25- 60%) наиболее часто характеризуется сосудистой папуло-петехиальной пурпурой, реже буллезными и везикулезными высыпаниями, сетчатым ливедо. Возможно развитие инфарктов кожи и поражение периферических артерий конечностей, приводящее к ишемии дистальных фаланг пальцев вплоть до гангрены.

Периферическая нейропатия (50- 70%), как правило, связана с поражением ветвей берцовых нервов. Характерны асимметричные двигательные и чувствительные нарушения в нижних конечностях с сильными болями и парестезиями.

Поражение ЖКТ проявляется у 30% болями в животе, обычно обусловленными ишемией тонкого кишечника (иногда с клиникой острого живота вплоть до развития перитониальных явлений вследствие перфорации язв кишечника). Поражение печени проявляется её увеличением и изменением печёночных функциональных тестов, что может быть связано с HBV-инфекцией, а так же с инфарктом печени или внутривисцеральной гематомой в результате разрыва внутривисцеральных сосудов.

Лабораторная диагностика УП.

При УП ассоциированном с HBV наблюдается повышение активности ЩФ, АСТ, АЛТ, определяется HbsAg, обнаруживают HBV ДНК.

При иммунологическом исследовании сыворотки крови выявляют повышение СРБ, иногда выявляют РФ, криоглобулинемию. АНЦА определяются крайне редко.

Гистологическое исследование при УП.

У пациентов с предполагаемым диагнозом УП желательное проведение гистологического исследования, выявляющего характерную картину фокального некротизирующего артериита с клеточным инфильтратом смешанного характера в сосудистой стенке. Наиболее информативна биопсия скелетной мышцы. При проведении биопсии внутренних органов у больных УП высок риск развития внутреннего кровотечения.

Инструментальные методы исследования при УП.

При ультразвуковой доплерографии у 60% больных выявляют изменения в артериях почек (прежде всего стеноз).

Ангиография позволяет обнаружить множественные микроаневризмы и стенозы отдельных участков артерий среднего калибра преимущественно в артериях почек, брыжейки, печени. Эти изменения могут исчезать на фоне эффективного лечения.

2.3. Принципы диагностики геморрагического васкулита (пурпуры Шенлейна-Геноха).

Решающее значение в диагностике геморрагического васкулита (ГВ) принадлежит детальному обследованию пациента с выявлением патогномичных симптомов (**таблица 7**).

Таблица 7. Диагностические критерии ГВ (J.A. Miles и соавт., 1990)

Критерий	Определение
Пальпируемая пурпура	Слегка возвышающиеся геморрагические кожные изменения, не связанные с тромбоцитопенией.
Возраст моложе 20 лет	Начало заболевания приходится на возраст моложе 20 лет.
Боли в животе	Диффузные боли в животе, усиливающиеся после приема пищи, или ишемия кишечника (возможно развитие кишечного кровотечения)
Данные биопсии: обнаружение гранулоцитов	Инфильтрация гранулоцитами стенки артериол и венул.
Требуется наличие не менее 3 из 6 признаков	

Особенности клинического течения ГВ.

К особенностям ГВ у детей в отличие от взрослых относится четкая связь заболевания с инфекцией верхних дыхательных путей. У взрослых реже наблюдается абдоминальный синдром и лихорадка, чаще - поражение суставов, тяжелое поражение почек и увеличение СОЭ.

Характерно появление симметричной петехиальной сыпи и/или пальпируемой нетромбоцитопенической пурпуры, иногда в сочетании с эритематозными пятнами, папулами, пузырьками, что может сопровождаться зудом. Высыпания преимущественно локализируются в дистальных отделах нижних конечностей, постепенно распространяясь на бедра и ягодицы (реже - на верхние конечности, живот, спину). Как правило, через несколько дней высыпания бледнеют, приобретают бурую окраску, затем исчезают или сохраняются в виде участков гиперпигментации.

Поражение суставов (59- 100%) характеризуется мигрирующими артралгиями в первую очередь крупных суставов нижних конечностей.

Поражение ЖКТ (65%) проявляется схваткообразными болями в животе, тошнотой, рвотой, редко желудочно-кишечным кровотечением.

Поражение почек (10- 60%) обычно развивается после появления пурпуры. Тяжесть его, как правило, не коррелирует с выраженностью экстраренальных проявлений ГВ. В большинстве случаев наблюдается благоприятное течение, но при устойчивой гематурии и протеинурии может развиваться ХПН. Обычно встречается бессимптомная изолированная микро- или макрогематурия, иногда в сочетании с умеренной протеинурией, очень редко осложняющаяся нефротическим синдромом и артериальной гипертензией.

Лабораторная диагностика ГВ.

У детей в 30% случаев наблюдается увеличение титров антистрептолизина- О. Важным признаком является увеличение концентрации IgA в сыворотке. У 30- 40% больных обнаруживают РФ.

Гистологическое исследование при ГВ.

Морфологические изменения в почках разнообразны: от минимальных изменений до тяжелого гломерулонефрита с «полулуниями». Поражение почек при геморрагическом васкулите аналогично IgA-нефропатии.

2.4 Принципы диагностики гигантоклеточного артериита и ревматической полимиалгии.

Ревматическую полимиалгию (РПМ) рассматривают одновременно с гигантоклеточным полиангиитом (ГКА), так как симптомы РПМ встречаются у 40- 60% больных ГКА. Предполагается, что РМП- проявление субклинически протекающего ГКА. Признаки РПМ могут возникать одновременно с поражением сосудов или присоединяться впоследствии.

Диагноз ГКА следует предполагать у всех больных старше 50 лет с выраженными головными болями, нарушением зрения, симптомами РПМ, выраженным увеличением СОЭ (таблица 8).

Таблица 8. Классификационные критерии ГПА (G.G. Hunder и соавт., 1990).

Критерий	Характеристика
1. Возраст старше 50 лет	Развитие симптомов заболевания у лиц старше 50 лет.
2. Появление “новых” головных болей	Появление ранее не отмечавшихся головных болей или изменение их характера и/или локализации.
3. Изменения височной артерии	Болезненность при пальпации или снижение пульсации височных артерий, не связанные с атеросклерозом сонной артерии.
4. Увеличение СОЭ	СОЭ более 50 мм/ч.
5. Изменения при биопсии височной артерии	Васкулит с сужением просвета сосуда, повреждением интимы, диффузной воспалительной преимущественно мононуклеарной инфильтрации, наличием многоядерных гигантских клеток.
Требуется наличие не менее 3 из 6 признаков	

Особенности клинического течения ГКА и РПМ.

РПМ является важным компонентом ГКА, ее симптомы встречаются у 50% больных ГКА. Характерны выраженные двусторонние, симметричные боли и скованность в мышцах плечевого и тазового пояса и в области шеи, которые усиливаются при движении и уменьшаются в покое, сочетаются с резким увеличением СОЭ. Мышечная слабость обычно отсутствует, атрофия мышц не развивается. Возможно поражение суставов в виде моно- олигоартрита или симметричного серонегативного полиартрита, напоминающего РА у пожилых (вовлечение преимущественно коленных, лучезапястных и голеностопных суставов, реже проксимальных межфаланговых и плюснефаланговых суставов).

Выделяют четыре основных клинических варианта течения ГКА:

- с краниальными симптомами;
- с РПА;
- с краниальными симптомами и РПМ;
- с лихорадкой и другими общими проявлениями воспалительной активности без локализованных симптомов.

Симптомы ГКА могут нарастать постепенно. Неспецифические симптомы включают лихорадку с проливными потами, общую слабость, снижение массы тела, депрессию.

Сосудистые расстройства зависят от локализации процесса. Беспокоит остро возникшая, постоянная, интенсивная, односторонняя головная боль в височной, лобной и теменной областях. Отмечается болезненность при касании к коже черепа, уплотнение и отечность височных артерий, ослабление в них пульсации, а в случае патологии затылочной артерии - головная боль в затылочной области. При вовлечении верхнечелюстной артерии наблюдается усиление боли при жевании и разговоре, зубная боль. Может быть поражена наружная сонная артерия с развитием отечности лица, нарушений глотания, слуха.

У трети больных заболевание осложняется патологией глазных артерий, что приводит к развитию передней ишемической оптической нейропатии. Характерны преходящее снижение зрения (*amavtosis fugax*), диплопия, выпадение полей зрения. Прогрессирование ГПА может осложняться слепотой (одно- или двусторонней).

Значительно реже диагностируют поражение аорты (преимущественно в грудном отделе с развитием аневризмы аорты, в том числе и расслаивающей) и отходящих от нее ветвей (сонных, подключичных, позвоночных, коронарных артерий), интракраниальных артерий.

Лабораторная диагностика ГКА и РПМ.

Характерно выраженное увеличение СОЭ (часто более 50 мм/ч) и СРБ.

Гистологическое исследование при ГКА.

(Уровень доказательности С): Биопсия височной артерии является важным методом диагностики ГКА. Поскольку ГКА свойственно очаговое сегментарное поражение сосудов, отрицательные результаты биопсии не позволяют полностью исключить этот диагноз. Выполнение биопсии не должно являться поводом для задержки начала терапии.

2.5. Принципы диагностики артериита Такаясу.

(Уровень доказательности С): Рекомендуется тщательное клиническое и инструментальное обследование артериального русла при подозрении на артериит Такаясу.

Диагностика артериита Такаясу базируется на тщательном изучении жалоб и анамнеза заболевания, внимательном осмотре пациента с обязательным исследованием пульса на обеих лучевых артериях и на других сосудах, их аускультации, измерении АД на обеих руках и ногах (**таблица 9**). Большое значение имеет контрастное ангиографическое исследование и дуплексное ультразвуковое сканирование сосудов.

Таблица 9. Классификационные критерии артериита Такаясу (W.P. Arend и соавт., 1990).

Критерий	Характеристика
Возраст моложе 40 лет	Начало заболевания в возрасте моложе 40 лет.
“Перебегающая” хромота конечностей	Слабость и дискомфорт в мышцах конечностей при движении.
Ослабление пульса на плечевой артерии	Снижение пульсации на одной или обеих плечевых артериях.
Разница АД на правой и левой руках	Разница систолического АД более 10 мм рт. ст. при его

более 10 мм рт. ст.	измерении на обеих плечевых артериях.
Шум на подключичных артериях или брюшной аорте	Наличие шума, выявляемого при аускультации над обеими подключичными артериями или брюшном отделе аорты.
Изменения при ангиографии	Сужение просвета или окклюзия аорты, ее крупных ветвей в проксимальных отделах верхних и нижних конечностей (не связанное с атеросклерозом, фибромускулярной дисплазией и др.).
Наличие любых 3 и более из этих критериев позволяет поставить диагноз с чувствительностью 90,5% и специфичностью 97,8%.	

Особенности клинического течения артериита Такаясу.

Клинические признаки артериита Такаясу связаны, с одной стороны, с неспецифическими симптомами системной воспалительной активности, с другой стороны, являются проявлением прогрессирования ишемических изменений вследствие поражения различных отделов сосудистого русла.

Неспецифические симптомы наиболее часто встречаются на ранней стадии заболевания или во время обострения. К ним относятся длительная лихорадка, снижение массы тела, общая слабость, головные боли, артралгии, боли в мышцах преимущественно плечевого пояса.

Симптомы, связанные с прогрессированием ишемических изменений зависят от локализации поражения и нарастают при физической нагрузке. В 10- 30% случаев отмечается боль в проекции поражённого сосуда. При заинтересованности брахиоцефальных артерий наблюдается синдром перемежающейся хромоты верхних конечностей, ощущение слабости, боли в проксимальных отделах конечностей. Вовлечение восходящего отдела аорты часто сочетается с аортальной недостаточностью вследствие дилатации аорты. Клинические проявления патологии коронарных сосудов характеризуются болями в грудной клетке, одышкой и сердцебиением, реже приступами стенокардии. У 40- 70% случаев диагностируют поражение конечного отдела нисходящей аорты и начального отрезка брюшного отдела аорты с частым вовлечением в процесс непарных артерий. Вместе с тем, симптомы ишемии висцеральных органов наблюдаются редко. Упорный характер болей с иррадиацией в поясницу требует исключения расслаивающейся аневризмы брюшного отдела аорты (9%). Артериальная гипертензия (33- 76%) в первую очередь может быть связана со стенозом почечной артерии и относится к числу неблагоприятных прогностических факторов.

Поражение нервной системы (60%) в первую очередь обусловлено дисциркуляторной энцефалопатией. При выраженном (50% и более) сужении просвета сосуда или при двустороннем поражении общих сонных артерий возникают обморочные состояния, эпизоды острых нарушений мозгового кровообращения. Для поражения периферической нервной системы свойственно развитие симметричной полинейропатии, наиболее выраженной в руках.

Офтальмологические расстройства (> 50%) проявляются сужением полей зрения, постепенным снижением остроты зрения, диплопией. Возможна острая окклюзия центральной артерии сетчатки с внезапной потерей зрения на один глаз.

Поражение кожи наиболее часто проявляется узловой эритемой, реже отмечается синдром Рейно, сетчатое ливедо.

Лабораторная диагностика артериита Такаясу.

Характерно увеличение СОЭ, концентрации СРБ, нормохромная нормоцитарная анемия, умеренный тромбоцитоз.

Инструментальные методы исследования при артериите Такаясу.

(Уровень доказательности С): Ангиография, позволяющая оценить степень сужения или дилатации сосуда, имеет важное значение как для подтверждения диагноза, так и для оценки динамики патологического процесса.

Большое значение имеют неинвазивные методы (ультразвуковое дуплексное сканирование, компьютерная томография магнитно-резонансная томография (МРТ), позитронно-эмиссионная томография), позволяющие установить диагноз на ранней стадии заболевания, в период, когда наблюдается лишь утолщение сосудистой стенки.

3. Общие принципы лечения системных васкулитов.

Основная цель фармакотерапии СВ направлена на подавление иммунопатологических реакций, лежащих в основе заболевания. Патогенетическую терапию подразделяют на три этапа:

- индукция ремиссии коротким курсом агрессивной терапии;
- поддержание ремиссии при помощи длительной (0,5- 2 года) терапии иммуносупрессантами в дозах, достаточных для достижения стойкой клинико-лабораторной ремиссии;
- лечение рецидивов.

Патогенетической терапии сопутствуют мероприятия, направленные на снижение риска коморбидных заболеваний и лечение осложнений.

Лечение пациентов с СВ должно проводиться врачами-ревматологами (в виде исключения врач общей практики, но при консультативной поддержке врача-ревматолога) с привлечением специалистов других медицинских специальностей (нефрологи, дерматологи, гематологи, кардиологи, невропатологи, психиатры и др.) и основываться на тесном взаимодействии врача и пациента (уровень доказательности С).

(Уровень доказательности D): Ведение больных СВ с поражением мелких и средних сосудов рекомендуется осуществлять в тесном контакте с центрами, имеющими достаточный опыт работы в этой области.

Следует рекомендовать пациентам избегать факторов, которые могут провоцировать обострение болезни (интеркуррентные инфекции, стресс, инсоляция, немотивированный прием медикаментов и др.), отказаться от курения, стремиться к поддержанию нормальной массы тела (уровень доказательности С). У больных СВ повышен риск развития интеркуррентных инфекций, атеросклероза, артериальной гипертензии, диабета, злокачественных заболеваний, что в значительной степени увеличивает летальность. Пациенты с повышенным риском подлежат наблюдению и обследованию совместно с профильными специалистами.

Основные группы лекарственных препаратов:

Монотерапия глюкокортикоидами (ГК) занимает основное место в лечении артериита Такаясу и ГКА, позволяя достичь ремиссии и поддерживать ее в большинстве случаев. Очень быстрый ответ на применение ГК может рассматриваться как диагностический признак ГКА и РПМ.

Пульс-терапия метилпреднизолоном (МП) используется при неэффективности монотерапии ГК, в случаях с высокой активностью СВ, наличием поражения жизненно-важных органов и неблагоприятных прогностических признаков, в сочетании с инфузионной терапией циклофосфаном (ЦФ). Показания к проведению пульс-терапии МП в **таблице 10**.

Таблица 10. Показания к проведению пульс-терапии метилпреднизолоном.

Узелковый полиартериит ¹	Периферическая гангрена, полинейропатия, поражение ЖКТ, высокая активность заболевания.
Микроскопический полиангиит ¹	Гломерулонефрит, альвеолит осложненный кровохарканьем или легочным кровотечением, высокая активность заболевания.
Гранулематоз с полиангиитом	Гломерулонефрит, поражение легких, формирование подскладочной

(Вегенера) ¹	гранулемы гортани, офтальмологические осложнения, высокая активность заболевания.
Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Черджа- Строс) ¹	Поражение сердца, полинейропатия, гломерулонефрит, высокая активность заболевания.
Гигантоклеточный артериит	Офтальмологические осложнения, коронарит.
Артериит Такаюсу	Высокая активность заболевания, предоперационная подготовка в активную фазу.
Геморрагический васкулит ¹	Поражение ЖКТ, гломерулонефрит, высокая активность заболевания.
Криоглобулинемический васкулит ²	Гломерулонефрит, высокая активность заболевания.

¹ Как правило, в сочетании с циклофосфамидом.
² В сочетании с плазмаферезом.

Комбинированная терапия циклофосфамидом и ГК показана при АНЦА- СВ, тяжелых формах ГВ, классическом УП, криоглобулинемическом васкулите, рефрактерном течении артериита Такаюсу и ГКА. Лечение ЦФ продолжается в течение 3- 12 месяцев. Более длительный прием ассоциируется с высокой частотой побочных реакций, в первую очередь инфекционных. Применение ЦФ в режиме пульс- терапии в сравнении с назначением внутрь позволяет снизить кумулятивную дозу при сохранении терапевтического эффекта и уменьшить частоту побочных реакций. При повышении сывороточного креатинина или в пожилом возрасте пациента используют более низкие дозы ЦФ (**таблица 11**). При назначении ЦФ внутрь доза должна быть снижена на 25- 50%.

Таблица 11. Модификация дозы в/в Циклофосфана в зависимости от возраста пациента и уровня креатинина сыворотки крови.

Возраст	Креатинин	Креатинин
	< 300 ммоль/л	300- 500 ммоль/л
< 60	15 мг/кг/пульс	12,5 мг/кг/пульс
60- 70	12,5 мг/кг/пульс	10 мг/кг/пульс
> 70	10 мг/кг/пульс	7,5 мг/кг/пульс

До начала и во время лечения ЦФ (через 7- 9 дней после каждого в/в введения, 1 раз в 7 дней в начале приема внутрь) мониторируют лабораторные показатели безопасности и эффективности лечения: мочевой осадок, уровень гемоглобина, число лейкоцитов, тромбоцитов, уровень креатинина, активность АЛТ, АСТ. При уменьшении числа лейкоцитов менее $2,5 \cdot 10^9$ /л, тромбоцитов менее $100 \cdot 10^9$ /л, повышении концентрации АЛТ/АСТ более чем в 3 раза от верхней границы нормы лечение прекращают до купирования токсических эффектов ЦФ. Появление признаков геморрагического цистита является абсолютным противопоказанием для продолжения лечения. Кардиотоксическое действие ЦФ наиболее выражено в первые дни лечения.

Генно- инженерная анти- В- клеточная терапия ритуксимабом (уровень доказательности А) применяется у больных с АНЦА-СВ. Лечение РТМ при этих заболеваниях сопоставимо по эффективности с ЦФ, что сочетается с отсутствием доказательств увеличения частоты тяжелых инфекционных осложнений. В качестве препарата первого ряда назначение РТМ может быть предпочтительно в случаях, когда по различным причинам нежелательно назначение ЦФ.

Противопоказанием для назначения РТМ является наличие положительной внутрикожной туберкулиновой пробы, инфицирование вирусом гепатита В, значительное снижение содержания в сыворотке крови IgG, нейтропения.

Плазмаферез (уровень доказательности А) рекомендуется применять для лечения отдельных пациентов СВ с БПГН в качестве процедуры, улучшающей прогноз в отношении функции почек. Сочетание стандартной патогенетической терапии и плазмафереза у больных СВ с тяжелым поражением почек снижает риск развития терминальной почечной недостаточности, но не улучшает общую выживаемость пациентов.

Азатиоприн в сочетании с ГК назначают в качестве индукционной терапии при ГВ, в случаях неэффективности или непереносимости метотрексата (МТ) при артериите Такаясу и ГКА, в качестве поддерживающего лечения после проведения индукционного курса при АНЦА-СВ, классическом УП, криоглобулинемическом васкулите.

В период лечения АЗ ежемесячно мониторировать лабораторные показатели: число лейкоцитов и тромбоцитов периферической крови, активность АЛТ, АСТ. При уменьшении числа лейкоцитов менее $2,5 \cdot 10^9/\text{л}$, тромбоцитов менее $100 \cdot 10^9/\text{л}$, повышении концентрации АЛТ/ АСТ более чем в 3 раза от верхней границы нормы лечение прекращают до купирования токсических эффектов.

Лефлуномид может быть рекомендован при наличии противопоказаний (или плохой переносимости) для назначения АЗА.

Метотрексат показан при рефрактерном течении артериита Такаясу и ГКА в сочетании с ГК.

В период лечения МТ ежемесячно мониторировать число лейкоцитов и тромбоцитов периферической крови, активность АЛТ, АСТ. При уменьшении числа лейкоцитов менее $2,5 \cdot 10^9/\text{л}$, тромбоцитов менее $100 \cdot 10^9/\text{л}$, повышении концентрации АЛТ/ АСТ более чем в 3 раза от верхней границы нормы лечение прекращают до купирования токсических эффектов.

Мофетила микофенолат назначают в качестве альтернативной терапии больным с рефрактерным или рецидивирующим течением СВ. Поскольку установлены его ренопротективные свойства, может обладать определенными преимуществами при лечении СВ с поражением почек.

В период лечения ММФ ежемесячно мониторировать число лейкоцитов и тромбоцитов периферической крови, активность АЛТ, АСТ. При уменьшении числа лейкоцитов менее $2,5 \cdot 10^9/\text{л}$, тромбоцитов менее $100 \cdot 10^9/\text{л}$, повышении концентрации АЛТ/ АСТ более чем в 3 раза от верхней границы нормы лечение прекращают до купирования токсических эффектов.

Нормальный иммуноглобулин человека назначают в/в при тяжелом поражении почек, развитии геморрагического альвеолита, в случаях присоединения серьезных инфекционных осложнений.

Другие лекарственные средства

Антимикробные (триметоприм/ сульфаметоксазол) и **противовирусные препараты** (интерферон альфа, видарабин, ламивудин) могут иметь особое значение в лечении больных СВ с доказанным участием инфекционных факторов в развитии заболевания. Особой проблемой является лечение СВ, ассоциированного с вирусами гепатита, которое осуществляют в тесной кооперации с гепатологами.

Поскольку системное сосудистое иммунное воспаление, как правило, сопровождается гиперкоагуляцией и вазоконстрикцией, важное значение в комплексном лечении больных СВ имеет использование лекарственных средств следующих групп:

антиагреганты (низкие дозы ацетилсалициловой кислоты, дипиридамола);

антикоагулянты (гепарин, варфарин);

вазодилататоры;

ингибиторы АПФ.

Профилактические мероприятия, направленные на снижение риска коморбидных заболеваний и лечение осложнений:

- *геморрагический цистит, рак мочевого пузыря (ЦФ)*- увеличение потребления жидкости (до 3 л в сутки) перед применением ЦФ и в течение 72 последующих часов; частое мочеиспускание; превентивное в/в введение 2- меркаптоэтансульфоната натрия (Месна);

(Уровень доказательности С): Показано тщательное обследование больных с персистирующей гематурией, ранее получавших терапию ЦФ в связи с высокой частотой развития опухолей мочевого пузыря.

- *пневмоцистная пневмония (ЦФ)*- триметоприм/сульфаметоксазол 400/80 мг в сутки или 800/160 мг через день.
- *токсический эффект метотрексата*- фолиевая кислота;
- *гастрит, язва желудка (ГК)*- блокаторы H₂-рецепторов гистамина или ингибиторы протонного насоса;
- *остеопороз (ГК)*- препараты кальция и витамина D, бисфосфонаты.

3.1. Лечение АНЦА- ассоциированных СВ.

С позиции лечебной стратегии нозологические формы, объединенные в группу АНЦА-СВ целесообразно рассматривать как единое состояние, а лечение дифференцировать прежде всего в зависимости от тяжести заболевания, с учетом рисков легочного кровотечения, прогрессирующей почечной недостаточности, других осложнений (сердечной недостаточности, тяжелого поражения органа зрения, ЦНС).

Стандартная схема патогенетического лечения: назначается в дебюте АНЦА-СВ или при развитии рецидива на фоне снижения или отмены поддерживающего лечения.

(Уровень доказательности А): Для индукции ремиссии генерализованного АНЦА-СВ рекомендуется использовать комбинацию ЦФ и ГК. Запоздалое назначение ЦФ способствует более тяжелому течению с высокой клинической активностью, последующему рецидивированию заболевания.

(Уровень доказательности С): В период индукции ремиссии показано применение высоких доз ГК как важной составляющей терапии.

ЦФ в/в пульсовые введения 15 мг/кг (не более 1 г) через 2 недели N 1- 3, далее каждые 3 недели.

+

МП в/в 0,5- 1 г/сутки 3 дня подряд с последующим назначением ПЗ внутрь 1 мг/кг/сутки (не более 80 мг) однократно утром до достижения эффекта, как правило, не менее месяца. После достижения эффекта начинают постепенно снижать дозу ПЗ по 1,25 мг на 25% в месяц до достижения дозы ПЗ 20 мг/сутки, затем на 10% каждые 2 недели до 10 мг/сутки. В дальнейшем возможно снижение дозы ПЗ на 1,25 мг каждые 4 недели.

или:

ЦФ внутрь 2 мг/кг/сутки (не более 200 мг/сутки) со снижением дозы до 1,5 мг/кг/сутки при достижении ремиссии.

+

ПЗ внутрь 1 мг/кг/сутки (не более 80 мг) однократно утром (после еды) до достижения эффекта, как правило, не менее месяца. После достижения эффекта начинают постепенно снижать дозу ПЗ (по 1,25 мг) на 25% в месяц до достижения дозы 20 мг/сутки, затем на 10% каждые 2 недели до 10 мг/сутки, в дальнейшем возможно снижение дозы ПЗ на 1,25 мг каждые 4 недели.

Лечение ЦФ продолжают в течение 3- 12 месяцев.

(Уровень доказательности А): Генно- инженерная анти- В- клеточная терапия ритуксимабом. Показания к назначению ритуксимаба (РТМ) в первую очередь включают рефрактерное или рецидивирующее течение заболевания.

РТМ в/в 375 мг/м² 1 раз в неделю в течение 4 недель

Для снижения риска инфузионных реакций введение РТМ осуществляют на фоне премедикации в/в МП 250- 500 мг и антигистаминными препаратами (хлоропирамина гидрохлорид 20 мг в/м).

Лечение РТМ сочетают с назначением ГК в стандартной дозе, поддерживающей терапией АЗА, ММФ. Рутинного сочетания ЦФ и РТМ следует избегать, однако при тяжелом течении заболевания, в том числе при развитии БПН, для ускорения лечебного эффекта возможно сочетание РТМ и ЦФ в стандартной дозе на протяжении одного или нескольких месяцев.

После лечения РТМ возможно развитие рецидива АНЦА-СВ, в связи с чем пациенты должны находиться под наблюдением с периодическим (1 раз в 2- 4 месяца) определением содержания СД 20 В- клеток в циркуляции. Надежные предикторы развития рецидива заболевания не установлены. При развитии рецидива после ремиссии, индуцированной РТМ, рекомендован повторный курс РТМ, при этом могут быть эффективны более низкие дозы РТМ (500- 1000 мг). Для снижения риска рецидива можно рассматривать превентивное назначение повторного курса РТМ.

Альтернативные препараты назначают больным с рефрактерным или рецидивирующим течением заболевания.

ММФ 1- 2 г/сутки в один или несколько приемов с продолжительностью не менее 6 месяцев. Сочетают с назначением стандартной дозы ПЗ.

Нормальный иммуноглобулин человека в/в 0,4- 2 г/кг 1 раз/сутки, 3- 5 суток. Возможно проведение повторных курсов 1 раз в месяц на протяжении 6 месяцев. Является вспомогательным средством.

(Уровень доказательности А): Плазмаферез 7- 10 процедур в течение 14 суток с удалением 60 мл/кг плазмы и замещением равным объёмом 4,5- 5% альбумина человека. Присоединяют при неэффективности индукционной терапии, в случаях активного тяжелого заболевания с повышением уровня креатинина более 500 ммоль/л или с геморрагическим альвеолитом.

Поддерживающее лечение после проведения индукционного курса:

ПЗ внутрь 5- 10 мг однократно утром (после еды)

+

(Уровень доказательности А): АЗА 2 мг/кг/сутки с возможным снижением дозы до 1,5 мг/кг/сутки через год.

Длительность поддерживающей терапии АЗА в сочетании с ГК должна составлять не менее 24 месяцев.

или:

(Уровень доказательности В): Лефлуномид 20- 30 мг/сутки.

или:

ММФ 1- 2 г/сутки в один или несколько приемов с продолжительностью не менее 6 месяцев.

Антимикробные средства (*триметоприм/ сульфаметоксазол*) применяют для лечения больных ГПА в случаях с доказанным носительством *Staph. aureus*, для профилактики пневмоцистной инфекции у больных, длительное время получающих лечение ЦФ.

Программный гемодиализ.

Необходимости проведения программного гемодиализа не мешает активной патогенетической терапии. Более того, при успешном лечении, впоследствии может исчезнуть потребность в гемодиализе.

Хирургическое лечение.

Трансплантация почки больным АНЦА-СВ в стадии терминальной почечной недостаточности имеет ограничения в связи повышенным риском инфекций на фоне применения иммунодепрессантов и нередко сопутствующего тяжелого поражения дыхательных путей. Частота рецидивов болезни после трансплантации снижена до 17%.

Рецидивы чаще возникают после пересадки почки от донора- родственника. Надежные предикторы развития рецидива в пересаженном органе не установлены.

Реконструктивные операции на ЛОР- органах проводят в специализированных центрах в период полной ремиссии заболевания.

3.2. Лечение узелкового полиартериита.

(Уровень доказательности А): Для индукции ремиссии УП без НВУ инфекции рекомендуется ЦФ в сочетании с ГК.

(Уровень доказательности С): При НВУ- ассоциированном УП рекомендуется использовать комбинированную терапию, включающую противовирусные препараты, плазмаферез и ГК.

Лечение УП без инфекции вируса гепатита В:

При ограниченном поражении сосудов, отсутствии признаков прогрессирования и невысокой воспалительной активности назначают средние дозы ГК. При тяжелом, быстро прогрессирующем течении целесообразно раннее назначение комбинированной терапии ГК и ЦФ. Развитие почечной недостаточности, периферической гангрены, полинейропатии, поражения ЖКТ является показанием для проведения в/в пульс- терапии МП в сочетании с ЦФ. Цитостатики назначают так же в случае невозможности снижения дозы ГК вследствие частых обострений заболевания.

Быстро прогрессирующее тяжелое течение УП:

ЦФ в/в пульсовые введения 15 мг/кг (не более 1 г) через 2 недели N 1- 3, далее каждые 3 недели.

+

МП в/в 0,5- 1 г/сутки 3 дня подряд с последующим назначением ПЗ внутрь 1 мг/кг/сутки (не более 80 мг) однократно утром до достижения эффекта, как правило, не менее месяца. После достижения эффекта постепенно снижают дозу ПЗ (по 1,25 мг) на 25% в месяц до 20 мг/сутки, затем на 10% каждые 2 недели до 10 мг/сутки. Далее возможно снижение дозы ПЗ на 1,25 мг каждые 4 недели.

или:

ЦФ внутрь 4 мг/кг/сутки в 2- 3 приема, 3 суток, затем ЦФ внутрь 2 мг/кг/сутки (не более 200 мг/сутки) в 2- 3 приема 7 суток, с последующим постепенным снижением дозы на 25- 50 мг/месяц в течение 2- 3 месяцев. При повышении сывороточного креатинина (> 300 ммоль/л) или в пожилом возрасте пациента дозу ЦФ снижают на 25- 50%.

+

ПЗ внутрь 1- 2 мг/кг/сутки (не более 80 мг) однократно утром до достижения эффекта, как правило, не менее месяца, с последующим постепенным снижением дозы.

Плазмаферез 7- 10 процедур в течение 14 суток с удалением 60 мл/кг плазмы и замещением равным объемом 4,5- 5% альбумина человека.

Нормальный иммуноглобулин человека в/в 0,4- 2 г/кг 1 раз/сутки, 3- 5 суток. Возможно проведение повторных курсов 1 раз в месяц на протяжении 6 месяцев.

Ограниченное поражение сосудов, отсутствие признаков прогрессирования УП:

ПЗ внутрь 1- 2 мг/кг/сутки в 2- 3 приема (после еды) в течение 7- 10 суток, затем, при положительной динамике клинических и лабораторных показателей:

ПЗ внутрь 1- 2 мг/кг/сутки (не более 80 мг) однократно утром до достижения эффекта, как правило, не менее месяца, с последующим постепенным снижением дозы ПЗ. В процессе снижения дозы ПЗ внимательно наблюдают за динамикой клинических симптомов и контролируют СОЭ каждый мес. в течение первых 2- 3 месяцев, затем каждые 2- 3 мес. течение 12- 18 месяцев.

Обострение УП на фоне снижения дозы ГК:

ЦФ внутрь 1- 2 мг/кг/сутки (не более 200 мг/сутки) в течение 10- 14 суток, скорость последующего снижения дозы определяется клинической картиной и данными лабораторных анализов.

Поддерживающая терапия:

ПЗ внутрь 5- 10 мг однократно утром + АЗА 2 мг/кг/сутки с возможным снижением дозы до 1,5 мг/кг/сутки через год с длительностью поддерживающей терапии не менее 24 месяцев.

Лечение УП, ассоциированного с вирусом гепатита В.

При обнаружении маркёров активной репликации HBV лечение включает противовирусную терапию в комбинации со средними дозами ПЗ и повторными сеансами плазмафереза. Применение высоких доз цитостатиков, способствующих усилению репликации вируса гепатита В и потенциально обладающих гепатотоксическим действием, противопоказано при серологических признаках активной репликации HBV или нарушении функций печени.

Показаниями к лечению УП противовирусными препаратами являются:

- наличие очевидных признаков активной вирусной инфекции (у HBeAg-положительных больных: HBV DNA > 10⁵ копий /мл; при отсутствии HBeAg: HBV DNA > 10⁴ копий /мл);
- креатинин сыворотки крови < 300 ммоль/л;
- отсутствие прогрессирующего поражения жизненно- важных органов (сердца, ЦНС), осложненного абдоминального синдрома.

В начале лечения противовирусные лекарства комбинируют с ГК, которые назначают на короткий срок для подавления высокой активности болезни и при возможности быстро отменяют без перехода на поддерживающую терапию. Противовирусную терапию сочетают с проведением сеансов плазмафереза, который, не влияя на репликацию HBV, позволяет контролировать активность болезни без присоединения иммуносупрессантов. Сеансы плазмафереза повторяют до достижения сероконверсии. Рекомендуемое очень быстрое снижение дозы ГК до их полной отмены возможно только при условии продолжения проведения полноценных сеансов плазмафереза.

Применение одной из таких схем позволяет достичь сероконверсии у половины пациентов с ремиссией УП у 80%, при этом лечение подразделяется на 2 этапа:

1 этап комбинированной терапии (первые 2 недели):

ПЗ 1 мг/кг/сутки (не более 80 мг) однократно утром, через неделю быстрое снижение дозы (если возможно до отмены).

или:

МП в/в 15 мг/кг/сутки (не более 1 г) в течение 3 дней с последующим назначением ПЗ внутрь 1 мг/кг/сутки (не более 80 мг) однократно утром с быстрым снижением дозы через неделю (если возможно до отмены).

2 этап комбинированной терапии:

Противовирусные препараты назначают исходя из вирусологических, иммунологических и других объективных параметров в каждом конкретном случае. Арсенал средств лечения хронической инфекции гепатита В постоянно расширяется, перспективно использование комбинированной терапии (2 или 3 противовирусных препарата, включая интерфероны). Использование монотерапии ламивудином (особенно у пациентов с избыточной массой тела и у мужчин) может способствовать появлению новых, устойчивых к ламивудину, штаммов вируса гепатита В, провоцирующих обострение УП. С применением ламивудина может быть связано развитие интерстициального нефрита. Интерферон- α назначают в средних дозах (3 млн ЕД в/м 3 раза в неделю на протяжении 6- 12 месяцев). Следует помнить, что лечение интерфероном α в ряде случаев вызывает обострение васкулита, способствует развитию

ряда системных проявлений (лихорадка, диспепсия, алопеция, миалгии/миопатия, тиреодит, депрессия, цитопения).

+

Плазмаферез повторно в течение первых 3 недель- 3 раза в неделю, затем в течение 2 недель- 2 раза в неделю, далее 1 раз в неделю.

+

Нормальный иммуноглобулин человека в/в 0,4- 2 г/кг 1 раз/сутки, 3- 5 суток. Возможно проведение повторных курсов 1 раз в месяц на протяжении 6 месяцев.

+

ПЗ (низкие дозы) при невозможности его отмены.

Лечение артериальной гипертензии при УП:

При тяжёлом течении требуется одновременное назначение нескольких препаратов: ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II, блокаторов β -адренорецепторов, которые более эффективны в комбинации с диуретиками и/или блокаторами медленных кальциевых каналов. Стабилизация артериального давления с помощью антигипертензивных лекарств разных групп, назначаемых в различных комбинациях, позволяет затормозить прогрессирование почечной недостаточности, уменьшить риск развития сосудистых катастроф (инфаркт миокарда, инсульт), недостаточности кровообращения.

Поскольку ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II могут ухудшать функцию стенозированной почки и способствовать развитию почечной недостаточности, лечение этими препаратами требует мониторинга функции почек и их размеров и проведение при возможности повторной ультразвуковой доплерографии для оценки скорости кровотока в кортикальном слое.

Программный гемодиализ:

Необходимости проведения программного гемодиализа не мешает активной патогенетической терапии. При успешном лечении, впоследствии может исчезнуть потребность в гемодиализе.

Хирургическое лечение:

Неотложная хирургическая помощь необходима при разрыве аневризмы сосудов внутренних органов. Показаниями для ангиопластики или хирургического лечения при стенозе почечной артерии являются:

- рефрактерность гипертензии, несмотря на адекватно выбранный режим лечения;
- невозможность лекарственного лечения из-за опасности побочных эффектов;
- стремление сохранить функцию почки.

3.3 Лечение геморрагического васкулита.

(Уровень доказательности Д): лечение ГВ строится на принципах индивидуального подхода с применением комплексных методов (этиотропная, патогенетическая, симптоматическая терапия и лечение осложнений).

Двигательный режим должен быть ограничен на высоте кожной пурпуры, при абдоминальном и суставном синдромах. Следует исключать из диеты облигатные аллергены и продукты, на которые в анамнезе были отмечены аллергические реакции, избегать вакцинаций, проведения проб с бактериальными антигенами. Показана санация хронических очагов инфекции (носоглотка, полость рта, желчные пути, желудок и кишечник).

У пациентов с преимущественным поражением кожи:

Сульфасалазин 500- 1000 мг 2 раза в сутки длительно.

или:

Колхицин 1- 2 мг/сутки длительно.

Как правило, эффективны ГК, однако, их длительное применение при отсутствии вовлечения внутренних органов нежелательно в связи с конкурирующей тяжестью побочных эффектов ГК.

При поражении ЖКТ с интенсивным болевым синдромом, желудочно-кишечным кровотечением, обусловленным васкулитом:

МП в/в 300- 500 мг/сутки 3 дня подряд с последующим назначением однократно утром ПЗ внутрь 0,5 мг/кг/сутки в течение 2- 3 недель с быстрым последующим снижением дозы (по 5 мг каждые 3 суток) до полной отмены.

При тяжелом поражении почек оправдано применение высоких доз ГК, цитостатиков (ЦФ, АЗА, циклоспорина, ММФ) и/или сеансов плазмафереза, в/в нормального человеческого иммуноглобулина. Имеются сообщения об эффективности при тяжёлом поражении почек комбинации ГК и АЗА, ГК и ЦФ с антиагрегантами (дипиридамол) и/или антикоагулянтами (гепарин, варфарин).

ПЗ внутрь 1 мг/кг/сутки (не более 80 мг) однократно утром (после еды) в течение 4- 6 недель с последующим снижением дозы по 2,5 мг в неделю до полной отмены.

или:

МП в/в 15 мг/кг/сутки (разовая доза не более 1 г) 3 дня подряд повторно каждые 3-4 недели (всего 6–20 курсов).

ЦФ в/в пульсовые введения 15 мг/кг (не более 1 г) 1 раз в 3– 4 недели, в течение 6-18 месяцев.

Плазмаферез 10- 14 процедур с удалением 60 мл/кг плазмы и замещением равным объёмом 4,5- 5% альбумина человека.

Нормальный иммуноглобулин человека в/в 0,4- 2 г/кг 1 раз/сутки, 1- 5 суток. Возможно проведение повторных курсов 1 раз в месяц на протяжении 6 месяцев.

При ГН с умеренной протеинурией (0,5–1 г/сутки) обосновано назначение лекарственных средств, влияющих на неиммунные механизмы прогрессирования поражения почек: иАПФ или антагонистов рецепторов ангиотензина II, статинов.

Хирургическое лечение

Проводят больным с тяжёлым поражением желудочно-кишечного тракта и развитием хирургических осложнений (инвагинация или перфорация кишки).

В случае развития терминальной почечной недостаточности может быть проведена **трансплантация почки**. В связи с возможностью рецидива болезни в пересаженном органе рекомендуют проводить трансплантацию не ранее, чем через 1- 2 года после исчезновения пурпуры. Риск рецидива ГН в трансплантате может быть выше в случае родственной трансплантации.

3.4 Лечение гигантоклеточного артериита и ревматической полимиалгии.

Лечение ревматической полимиалгии.

(Уровень доказательности С): Монотерапия ГК- основной метод лечения РПМ. Очень быстрый ответ на применение ГК может рассматриваться как диагностический признак ГКА.

ПЗ внутрь 10- 20 мг 1 раз в сутки утром несколько дней. В отсутствие эффекта в течение 2- 3 недель первоначальную дозу ГК постепенно увеличивают. После нормализации СОЭ и исчезновения симптомов заболевания дозу ПЗ снижают на 1,25 мг каждые 4 недели до 10 мг/сутки, после этого снижать по 1 мг/сутки каждые 4 недели..

В процессе снижения дозы ПЗ тщательно наблюдают за динамикой клинических симптомов, контролируют СОЭ и С-РБ каждые 4 недели в течение первых 2- 3 месяцев, затем каждые 8- 12 недель в течение 12 месяцев после завершения лечения.

Лечение гигантоклеточного артериита.

Монотерапия ГК так же позволяет достигать ремиссии ГКА и поддерживать ее. Рекомендовано раннее назначение ГК, очень быстрый ответ на применение ГК может рассматриваться как диагностический признак ГКА.

ПЗ внутрь 20- 30 мг/кг/сутки до достижения эффекта, как правило, не менее месяца. По мнению некоторых исследователей, при наличии ограничений для применения ГК, при ГКА без нарушения зрения или поражения крупных сосудов, начальная доза ПЗ может быть 20 мг/сутки. В отсутствие эффекта в течение 2- 3 недель первоначальную дозу ГК постепенно увеличивают. После достижения эффекта, под контролем клинического состояния, уровня СОЭ и С-РБ постепенно снижают дозу ПЗ (по 1,25 мг) на 20- 25% в месяц до достижения дозы 20 мг/сутки, затем на 10% каждые 2 недели до 10 мг/сутки. В дальнейшем возможно снижение дозы ПЗ на 1,25 мг каждые 4 недели. Больным ГКА не следует назначать ГК в альтернирующем режиме, поскольку это может повышать риск рецидива. Длительность лечения оценивают индивидуально у каждого больного. Если в течение 6 месяцев на фоне приема ПЗ 2,5 мг/сутки клинические проявления ГКА отсутствуют, то лечение может быть прекращено.

В процессе снижения дозы ПЗ тщательно наблюдают за динамикой клинических симптомов, контролируют СОЭ и С-РБ каждые 4 недели в течение первых 2- 3 месяцев, затем каждые 8- 12 недель в течение 12 месяцев после завершения лечения.

В случае рецидива ГКА после отмены ГК, при отсутствии симптомов поражения органа зрения или нервной системы могут быть эффективны редуцированные дозы ПЗ (5- 10 мг/сутки).

Низкие дозы аспирина рекомендуется назначать всем больным ГКА для снижения риска развития цереброваскулярных и сердечно-сосудистых катастроф.

(Уровень доказательности С): *Аспирин 75- 150 мг/сутки длительно* снижает риск развития слепоты, цереброваскулярных и сосудистых катастроф (ИБС) у больных ГКА.

При тяжелом течении ГКА (офтальмологические осложнения, коронарит):

(Уровень доказательности С): Назначают высокие дозы ПЗ или применяют в/в пульсовые введения МП.

ПЗ внутрь 1 мг/кг/сутки (не более 80 мг) однократно утром (после еды) до достижения эффекта, как правило, не менее месяца.

или:

МП в/в 0,5- 1 г/сутки (разовая доза не более 1 г) 3 дня подряд с последующим назначением преднизолона однократно утром внутрь 0,5- 1 мг/кг/сутки (не более 80 мг) до достижения эффекта, как правило, не менее месяца с дальнейшим снижением дозы. Неотложное в/в пульсовое введение МП рекомендовано при поражении органа зрения, поскольку при раннем активном лечении возможно полное или частичное восстановление зрения.

(Уровень доказательности В): Применение иммунодепрессантов рассматривают в качестве дополнительной терапии при тяжелом или рефрактерном течении ГКА:

МТ 10- 25 мг/неделю. Сочетают с назначением стандартной дозы ПЗ и фолиевой кислоты. Применение МТ при ГКА снижает риск рецидива заболевания и уменьшает кумулятивную дозу ГК.

АЗА 2 мг/кг/сутки с возможным снижением дозы до 1,5 мг/кг/сутки через год. Сочетают с назначением стандартной дозы ПЗ. Назначают в случаях неэффективности или непереносимости МТ.

При ГКА сочетанное применение ГК и ингибиторов ФНО- α не рекомендовано, поскольку не снижает риск рецидива заболевания.

3.5 Лечение артериита Такаясу.

(Уровень доказательности С): Монотерапия ГК позволяет достигать ремиссии и поддерживать ее. Назначают на ранних стадиях заболевания:

ПЗ внутрь 1 мг/кг/сутки (не более 80 мг) в 2- 3 приема в течение 1 месяца. Затем переходят на однократный прием утром (после еды) и постепенно снижают дозу ПЗ (по 1,25 мг) на 5 мг в 2 недели до достижения дозы 20 мг/сутки, далее на 10% каждые 2 недели до 10 мг/сутки. Длительность терапии ГК зависит от динамики клинических проявлений и величины СОЭ. Как правило, лечение продолжают не менее 2- 5 лет. Поддерживающая доза не должна превышать 10 мг/сут.

После отмены ГК у 50% больных может наступать обострение, для лечения которого присоединяют цитостатики.

Лечение артериита Такаясу рефрактерного течения.

(Уровень доказательности С): Включает присоединение МТ, а в случаях его неэффективности или непереносимости- АЗА. Может быть эффективно применение ежемесячных в/в пульсовых введений МП в сочетании с ЦФ, генно- инженерных биологических препаратов, в частности, ингибиторов ФНО- α . Общепринятый протокол лечения артериита Такаясу биологическими препаратами не разработан до настоящего времени.

МТ 20- 25 мг/ неделю.

или:

АЗА 2 мг/кг/сутки с возможным снижением дозы до 1,5 мг/кг/сут через год.

или:

МП в/в 10 мг/кг (не более 1 г) 1 раз в месяц, 9- 12 месяцев.

+

ЦФ в/в 10- 15 мг/ кг (не более 1 г) 1 раз в месяц, 9- 12 месяцев.

Хирургическое лечение артериита Такаясу.

(Уровень доказательности С): Реконструктивные хирургические вмешательства следует проводить в неактивную фазу болезни и в центрах, имеющих достаточный опыт их проведения.

70% больных артериитом Такаясу имеют показания для хирургического лечения (расслаивающая аневризма аорты, гемодинамически значимые стенозы/ окклюзии сонных артерий, АГ сосудистого генеза, стеноз почечной артерии). Реконструктивные операции сопряжены с меньшим риском рестеноза, чем ангиопластика или стентирование. Больным со стенозами коронарных артерий может потребоваться операция коронарного шунтирования или проведение чрескожной транслюминальной баллонной ангиопластики.

4. Мониторинг активности системных васкулитов

Оценка активности СКВ имеет огромное значение для выбора терапии. Мониторинг активности СВ на современном этапе развития ревматологии включает в себя специально созданные инструменты – индексы активности, для расчета которого в баллах предложен **Бирмингемский индекс клинической активности** (Birmingham Vasculitis Activity Score). В зависимости от локализации поражения признаки заболевания разделены на 9 групп, при расчете индекса активности суммируются максимальные значения баллов, полученные в каждой группе (максимально возможный суммарный индекс составляет 63 балла). При оценке клинической активности принимают во

внимание обусловленные васкулитом симптомы, имеющиеся на момент осмотра, а также появившиеся или прогрессирующие в течение последнего месяца.

Бирмингемский индекс клинической активности СВ.

1. Системные проявления: Балл <input type="checkbox"/> 1. Миалгии/ артралгии/ артрит 1 <input type="checkbox"/> 2. Лихорадка (<38.5°C) 1 <input type="checkbox"/> 3. Лихорадка (>38.5°C) 2 <input type="checkbox"/> 4. Потеря массы тела (<2 кг) 2 <input type="checkbox"/> 5. Потеря массы тела (>2 кг) 3 максимум: 3	2. Кожные покровы: Балл <input type="checkbox"/> 1. Пурпура/ другой васкулит кожи 2 <input type="checkbox"/> 2. Язвы 4 <input type="checkbox"/> 3. Гангрена 6 <input type="checkbox"/> 4. Множественные гангрены пальцев 6 максимум: 6
3. Слизистые оболочки/ глаза: Балл <input type="checkbox"/> 1. Язвы полости рта 1 <input type="checkbox"/> 2. Язвы половых органов 1 <input type="checkbox"/> 3. Конъюнктивит 1 <input type="checkbox"/> 4. Эписклерит/ склерит 2 <input type="checkbox"/> 5. Увеит 6 <input type="checkbox"/> 6. Отек/ геморрагии сетчатки 6 <input type="checkbox"/> 7. Ретро- орбитальная гранулема 6 максимум: 6	4. ЛОР- органы: Балл <input type="checkbox"/> 1. Выделения/затруд. нос. дыхания 2 <input type="checkbox"/> 2. Синусит 2 <input type="checkbox"/> 3. Носовое кровотечение 4 <input type="checkbox"/> 4. Кровяные корочки в носу 4 <input type="checkbox"/> 5. Выделения из ушей 4 <input type="checkbox"/> 6. Средний отит 4 <input type="checkbox"/> 7. Глухота 6 <input type="checkbox"/> 8. Охриплость/ ларингит 2 <input type="checkbox"/> 9. Стеноз гортани 6 максимум: 6
5. Легкие: Балл <input type="checkbox"/> 1. Одышка/ астма 2 <input type="checkbox"/> 2. Узелки или фиброз 2 <input type="checkbox"/> 3. Инфильтрат 4 <input type="checkbox"/> 4. Кровохаркание 4 <input type="checkbox"/> 5. Плевральный выпот/ плеврит 4 <input type="checkbox"/> 6. Легочное кровотечение 6 максимум: 6	6. Сердечно- сосудистая система: Балл <input type="checkbox"/> 1. Шумы 2 <input type="checkbox"/> 2. Отсутствие пульса 4 <input type="checkbox"/> 3. Аортальная недостаточность 4 <input type="checkbox"/> 4. Перикардит 4 <input type="checkbox"/> 5. ОИМ 6 <input type="checkbox"/> 6. НК/ кардиомиопатия 6 максимум: 6
7. Желудочно- кишечный тракт Балл <input type="checkbox"/> 1. Боль в животе 3 <input type="checkbox"/> 2. Кровавая диарея 6 <input type="checkbox"/> 3. Инфаркт кишечника 9 <input type="checkbox"/> 4. Панкреатит/перфорация ж.п. 9 максимум: 9	8. Почки Балл <input type="checkbox"/> 1. Диастолическое АД> 90 мм.рт.ст. 4 <input type="checkbox"/> 2. Протеинурия (>1г или > 0.2 г/с) 4 <input type="checkbox"/> 3. Гематурия (>1эр.или>0.2эр./мл) 8 <input type="checkbox"/> 4. Креатинин 125-249 мкмоль/л 8 <input type="checkbox"/> 5. Креатинин 250-499 мкмоль/л 10 <input type="checkbox"/> 6. Креатинин > 500 мкмоль/л 12 <input type="checkbox"/> 7. Быстро прогрессирующий ГН* 12 максимум: 12
9. Нервная система Балл <input type="checkbox"/> 1. Органич.нарушения, деменция 3 <input type="checkbox"/> 2. Периферическая нейропатия 6 <input type="checkbox"/> 3. Множеств. двигат. мононеврит 9 <input type="checkbox"/> 4. Судороги 9 <input type="checkbox"/> 5. Инсульт 9 <input type="checkbox"/> 6. Поражение спинного мозга 9 максимум: 9	Общая максимально возможная сумма баллов: 63

* Быстро прогрессирующий гломерулонефрит- характеризуется снижением скорости клубочковой фильтрации более чем на 50% в течение нескольких недель или месяцев.

Прогноз заболевания определяется не только активностью сосудистого воспаления, но и степенью повреждения органов или тканей (индексы повреждения), которое не поддается обратному развитию, несмотря на проводимое лечение, в отличие от воспалительной активности.

Индекс повреждения (Damage Index) устанавливает наличие потенциально необратимых поражений различных органов и включает описание состояния 12 систем органов, максимальный счет по отдельным системам органов составляет от 1 до 7 баллов, в зависимости от количества оцениваемых параметров. Общий максимально возможный счет составляет 47 баллов. В балльную оценку включаются все типы повреждения с момента начала заболевания (обусловленные непосредственно СВ или развившиеся вследствие проводимой терапии), при этом учитываются только признаки, сохраняющиеся в течение 6 месяцев и более.

Индекс повреждения

Признак (продолжительностью не менее 6 месяцев)	Баллы
Орган зрения (каждый глаз) при клинической оценке	
Любая катаракта	1
Изменения сетчатки или атрофия зрительного нерва	1
Нервная система	
Когнитивные нарушения (снижение памяти, трудности со счетом, плохая концентрация, трудности в разговорной речи или письме, нарушенный уровень исполнения) или большие психозы	1
Судорожные припадки, требующие лечения более 6 мес	1
Инсульты когда-либо (счет 2 балла, если >1)	1 - 2
Черепно-мозговая или периферическая невропатия (исключая зрительную)	1
Поперечный миелит	1
Почки	
Клубочковая фильтрация < 50 мл/мин	1
Протеинурия >3,5 г/24 часа	1
ИЛИ	
Конечная стадия почечного заболевания (независимо от диализа или трансплантации)	3
Легкие	
Легочная гипертензия (выбухание правого желудочка или звонкий II тон)	1
Легочный фиброз (физикально и рентгенологически)	1
Сморщенное легкое (рентгенологически)	1
Плевральный фиброз (рентгенологически)	1
Инфаркт легкого (рентгенологически)	1
Сердечно-сосудистая система	
Стенокардия или аорто-коронарное шунтирование	1
Инфаркт миокарда когда-либо (счет 2 балла, если >1)	1 - 2
Кардиомиопатия (дисфункция желудочков)	1
Поражение клапанов (диастолический или систолический шум >3/6)	1
Перикардит в течение 6 мес (или перикардэктомия)	1
Периферические сосуды	
Перебегающая хромота в течение 6 мес	1
Небольшая потеря ткани («подушечка» пальца)	1
Значительная потеря ткани когда-либо (потеря пальца или конечности) (счет 2 если > чем в одном месте)	1 - 2
Венозный тромбоз с отеком, изъязвлением или венозным стазом	1
Желудочно-кишечный тракт	
Инфаркт, резекция кишечника (ниже 12-перстной кишки), селезенки, печени или желчного пузыря, когда-либо по любым причинам (счет 2 если более чем в одном месте)	1 - 2
Мезентериальная недостаточность	1
Хронический перитонит	1
Стриктуры или хирургические операции на верхней части ЖКТ	1
Костно-мышечная система	
Мышечная атрофия или слабость	1
Деформирующий или эрозивный артрит (включая вправимые деформации, исключая аваскулярные некрозы)	1
Остеопороз с переломами или коллапсом позвонков (исключая аваскулярный некроз)	1
Аваскулярный некроз (счет 2 балла, если >1)	1 - 2
Остеомиелит	1
Кожа	
Рубцовая хроническая алопеция	1
Обширное рубцевание или панникулит (кроме волосистой части и подушечек пальцев)	1
Изъязвления кожи (исключая тромбоз) в течение 6 мес	1

Поражение половой системы	1
Сахарный диабет (вне зависимости от лечения)	1
Малигнизация (исключая дисплазии) (счет 2 балла, если более чем в одном месте)	1
Общий балл	Max 47