

Утвержден
протоколом заседания экспертной комиссии
по вопросам развития здравоохранения МЗ РК
№ 23 от «12» декабря 2013 года

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ СИСТЕМНЫЕ ВАСКУЛИТЫ

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

2. Код протокола:

3. Коды по МКБ-10:

M30.0 Узелковый полиартериит

M30.1 Полиартериит с поражением лёгких (Черджа—Стросс)

M30.8 Другие состояния, связанные с узелковым полиартериитом

M31.0 Гиперчувствительный ангиит (Синдром Гудпасчера)

M31.3 Гранулематоз Вегенера

M31.4 Синдром дуги аорты (Б.Такаясу)

M31.5 Гигантоклеточный артериит (Б.Хортона) с
ревматической полимиалгией

M31.6 Другие гигантоклеточные артерииты

M35.2 Болезнь Бехчета

M35.3 Ревматическая полимиалгия

D69.0 Пурпура Шенляйна — Геноха

D89.1 Эссенциальная криоглобулинемия,

173.1. Облитерирующий тромбангиит (болезнь Бюргера)

4. Сокращения, используемые в протоколе:

АГ- артериальная гипертонии

АТ- антитела

АНСА- антиген цитоплазматических нейтрофилов

ГК-глюкокортикостероиды

КТ- компьютерная томография

КФК-креатининфосфокиназа

МНО – международное нормализованное отношение

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

СВ- системный васкулит.

СРБ- С- реактивный белок

СОЭ- скорость оседания эритроцитов

ЦНС- центральная нервная система

УЗДГ- ультразвуковая доплерография

УЗИ- ультразвуковое исследование

ФГДС-фиброгастродуоденоскопия

ЭКГ- электрокардиограмма

ЭХОКГ- эхокардиография

5. Определение: Системные васкулиты (СВ)— группа болезней, при которых ишемия и некроз тканей возникают вследствие воспаления кровеносных сосудов (первичного или вторичного по отношению к основному заболеванию). Клинические проявления васкулитов зависят от типа, размера и локализации поражённых сосудов, а также активности системного воспаления.

6. Дата разработки протокола: 2013 год

7. Категория пациентов: больные с системными васкулитами

8. Пользователи протокола: врачи ревматологи, терапевты, врачи общей практики.

9. Указание на отсутствие конфликта интересов

II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

10. Клиническая классификация:

В зависимости от калибра поражённых сосудов выделяют следующие основные формы системных васкулитов:

• Поражение сосудов крупного калибра

◆ Гигантоклеточный (височный) артериит: гранулематозное воспаление аорты и её крупных ветвей с поражением экстракраниальных ветвей сонной артерии, преимущественно височной артерии, обычно развивается у больных старше 50 лет и часто сочетается с ревматической полимиалгией.

◆ Артериит Такаясу: гранулематозное воспаление аорты и её основных ветвей, обычно начинающееся в возрасте до 50 лет.

• Поражение сосудов среднего калибра

◆ Узелковый полиартериит, некротизирующее воспаление средних и мелких артерий без гломерулонефрита или васкулита артериол, капилляров и венул.

◆ Болезнь Кавасаки: артериит, обычно встречающийся у детей, поражающий крупные, средние и мелкие артерии, преимущественно коронарные, иногда и вены, и часто сочетающийся со слизисто-кожным лимфодулярным синдромом.

• Поражение сосудов мелкого калибра

◆ Гранулематоз Вегенера: гранулематозное воспаление с вовлечением респираторного тракта и некротизирующий васкулит, поражающий мелкие и средние сосуды (капилляры, венулы, артериолы и артерии), с развитием некротизирующего гломерулонефрита.

◆ Синдром Черджа-Стросс: гранулематозное воспаление, вовлекающее дыхательный тракт, связанное с астмой и эозинофилией, и некротизирующий васкулит, поражающий мелкие и средние сосуды.

◆Микроскопический полиангиит(полиартериит): некротизирующий васкулит с небольшим количеством или отсутствием иммунных депозитов, поражающий преимущественно мелкие сосуды (капилляры, венулы или артериолы), редко артерии малого и среднего калибра, в клинической картине которого доминируют явления некротизирующего гломерулонефрита и лёгочные капилляриты.

◆Пурпура Шенляйна-Геноха: васкулит с преимущественными IgA-депозитами, поражающий мелкие сосуды (капилляры, венулы, артериолы), для которого типично вовлечение кожи, кишечника и клубочков почек, нередко сочетается с артралгиями или артритом.

◆Эссенциальный криоглобулинемический васкулит: васкулит с криоглобулиновыми депозитами, поражающий мелкие сосуды (капилляры, венулы и артериолы) преимущественно кожи и клубочков почек и ассоциированный с наличием криоглобулинов в сыворотке крови.

◆Кожный лейкоцитокластический васкулит: изолированный кожный лейкоцитокластический ангиит без системного васкулита или гломерулонефрита.

Факторы риска: факторы окружающей среды (переохлаждение, воздействие бактериальной и вирусной инфекции, лекарственных препаратов).

11. Показания к госпитализации:

- Уточнение диагноза, подбор иммуносупрессивной терапии
- Высокая активность
- Развитие осложнений

12. Диагностические критерии:

КЛАССИФИКАЦИОННЫЕ КРИТЕРИИ УЗЕЛКОВОГО ПОЛИАРТЕРИИТА

1. Похудение >4 кг: потеря массы тела с момента начала заболевания на 4 кг и более, не связанная с особенностями питания и т.д.
2. Сетчатое ливедо: пятнистые, сетчатые изменения рисунка кожи на конечностях и туловище.
3. Боль или болезненность яичек: ощущение боли или болезненности в яичках, не связанное с инфекцией, травмой и т.д.
4. Миалгии, слабость или болезненность в мышцах нижних конечностей: диффузные миалгии (исключая плечевой пояс или поясничную область) или слабость мышц или болезненность в мышцах нижних конечностей.
5. Мононеврит или полинейропатия: развитие мононейропатии, множественной моно- или полинейропатии.
6. Диастолическое давление >90 ммрт.ст.: развитие АГ с уровнем диастолического давления более 90 ммрт.ст.
7. Повышение мочевины или креатинина крови: повышение мочевины >40 мг% или креатинина >15 мг%, не связанные с дегидратацией или нарушением выделения мочи.
8. Инфекция вирусом гепатита В: наличие HBsAg или АТ к вирусу гепатита В в сыворотке крови.

9. Артериографические изменения: аневризмы или окклюзии висцеральных

артерий, выявляемые при ангиографии, не связанные с атеросклерозом, фибромышечной дисплазией и другими невоспалительными заболеваниями.

10. Биопсия: гистологические изменения, свидетельствующие о присутствии гранулоцитов в стенке артерий.

11. Наличие 3 и более любых критериев позволяет поставить диагноз с чувствительностью 82,2% и специфичностью 86,6%.

КЛАССИФИКАЦИОННЫЕ КРИТЕРИИ ГРАНУЛЕМАТОЗА ВЕГЕНЕРА

1. Воспаление носа и полости рта: язвы в полости рта; гнойные или кровянистые выделения из носа.

2. Изменения в лёгких при рентгенологическом исследовании: узелки, инфильтраты или полости в лёгких.

3. Изменения мочи: микрогематурия (>5 эритроцитов в поле зрения) или скопления эритроцитов в осадке мочи.

4. Биопсия: гранулематозное воспаление в стенке артерии или в периваскулярном и экстраваскулярном пространстве.

Наличие у больного двух и более любых критериев позволяет поставить диагноз с чувствительностью 88% и специфичностью 92%.

КЛАССИФИКАЦИОННЫЕ КРИТЕРИИ СИНДРОМА ЧЕРДЖА-СТРОСС

1. Астма: затруднение дыхания или диффузные хрипы при вдохе.

2. Эозинофилия: эозинофилия >10%.

3. Аллергия в анамнезе: сезонная аллергия (аллергический ринит) или другие аллергические реакции (пищевая, контактная), за исключением лекарственной.

4. Моно- или полинейропатия: мононейропатия, множественная мононейропатия или полинейропатия по типу перчаток или чулок..

5. Лёгочные инфильтраты: мигрирующие или транзиторные лёгочные инфильтраты, выявляемые при рентгенологическом исследовании.

6. Синусит: боли в синусах или рентгенологические изменения.

7. Биопсия: внесосудистые эозинофилы: скопление эозинофилов во внесосудистом пространстве.

Наличие у больного 4 и более любых признаков позволяет поставить диагноз с чувствительностью 85% и специфичностью 99%.

КЛАССИФИКАЦИОННЫЕ КРИТЕРИИ ПУРПУРЫ ШЕНЛЯЙНА-ГЕНОХА

1. Пальпируемая пурпура: слегка возвышающиеся геморрагические кожные изменения, не связанные с тромбоцитопенией.

2. Возраст <20 лет: возраст начала болезни менее 20 лет.

3. Боли в животе: диффузные боли в животе, усиливающиеся после приёма пищи, или ишемия кишечника (может быть кишечное кровотечение).

4. Биопсия: обнаружение гранулоцитов: гистологические изменения, проявляющиеся гранулоцитарной инфильтрацией стенок артериол и венул.

Наличие у больного двух и более любых критериев позволяет поставить диагноз с чувствительностью 87,1 % и специфичностью 87,7%.

КЛАССИФИКАЦИОННЫЕ КРИТЕРИИ АРТЕРИИТА ТАКАЯСУ

1. Возраст < 40 лет: начало заболевания в возрасте < 40 лет.
 2. Перемежающаяся хромота конечностей: слабость и дискомфорт в мышцах конечностей при движении.
 3. Ослабление пульса на плечевой артерии: снижение пульсации на одной или обеих плечевых артериях.
 4. Разница АД > 10 мм рт.ст.: разница систолического АД >10 мм рт.ст. при его измерении на плечевых артериях.
 5. Шум на подключичных артериях или брюшной аорте: наличие шума, выявляемого при аускультации, над обеими подключичными артериями или брюшной аортой.
 6. Изменения при ангиографии: сужение просвета или окклюзия аорты, её крупных ветвей в проксимальных отделах верхних и нижних конечностей, не связанные с атеросклерозом, фибромышечной дисплазией и др. (фокальные, сегментарные).
- Наличие 3 и более любых критериев позволяет поставить диагноз с чувствительностью 90,5% и специфичностью 97,8%.

12.1. Жалобы и анамнез, физикальное обследование:

- Конституциональные симптомы: все формы васкулитов.
- Недеструктивный олигоартрит: узелковый полиартериит, гранулематоз Вегенера, синдром Черджа—Стресс, пурпура Шёнляйна-Геноха.
- Поражение кожи
 - ❖ сетчатое ливедо, дигитальные инфаркты, язвы, узелки: узелковый полиартериит, синдром Черджа—Стресс, гранулематоз Вегенера
 - ❖ пальпируемая пурпура: любая форма васкулита, за исключением гигантоклеточного артериита и артериита Такаясу.
- Множественный мононеврит: узелковый полиартериит, криоглобулинемический васкулит, гранулематоз Вегенера, синдром Черджа—Стресс.
- Поражение почек - ишемическое поражение: узелковый полиартериит, артериит Такаясу о гломерулонефрит: микроскопический полиангиит, гранулематоз Вегенера, криоглобулинемический васкулит, синдром Черджа—Стресс, пурпура Шенляйна-Геноха.
- Поражение ЛОР-органов: гранулематоз Вегенера, реже микроскопический полиангиит и синдром Черджа—Стресс.
- Поражение лёгких: гранулематоз Вегенера, микроскопический полиартериит, синдром Черджа—Стресс.
- Бронхиальная астма или аллергическим ринит: синдром Черджа—Стресс.

ОЦЕНКА АКТИВНОСТИ

- При оценке активности васкулита принимают во внимание только признаки, обусловленные васкулитом на момент осмотра, а также появившиеся или прогрессирующие в течение последнего месяца до обследования больного.

- В зависимости от активности выделяют следующие фазы заболевания:
- ◆ полная ремиссия — отсутствие признаков активности (общий счёт 0—1 балл) и необходимости в терапии при нормальном уровне СРБ;
- ◆ частичная ремиссия — уменьшение на фоне лечения общей суммы баллов на 50% от первоначальной;
- ◆ неактивная фаза — ремиссия, которая не требует поддерживающей терапии;
- ◆ большое обострение — вовлечение в воспалительный процесс жизненно важных органов или систем (лёгких, почек, ЦНС, сердечно-сосудистой системы). При этом отмечается увеличение общей суммы на 6 и более баллов и требуется назначение адекватной терапии (ГК и/или цитостатиков, внутривенного иммуноглобулина, плазмафереза);
- ◆ малое обострение — возврат заболевания с увеличением общей суммы с 0—1 до 5 баллов.

12.2. Лабораторные исследования (клиническое значение):

ОБЩИЙ АНАЛИЗ КРОВИ

- Наблюдается нормохромная анемия, тромбоцитоз, нейтрофильный лейкоцитоз, повышение СОЭ и СРБ. Отмечается корреляция между уровнем СРБ и активностью заболевания.
- Характерным лабораторным признаком синдрома Черджа—Стросс является эозинофилия (более $1,0 \times 10^9/\text{л}$ у 97% больных), которая может наблюдаться на любой стадии заболевания. Биохимические исследования. Изменение биохимических показателей неспецифично и зависит от преобладающего поражения тех или иных органов и степени нарушения их функции.

ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

- Антиген цитоплазматических нейтрофилов (ANCA)

Цитоплазматические — ANCA с наиболее высокой частотой обнаруживаются при гранулематозе Вегенера, реже при микроскопическом полиартериите и синдроме Черджа—Стросс.

◆ Определение ANCA в качестве скринингового теста позволяет увеличить выявляемость гранулематоза Вегенера, особенно на ранней стадии болезни, у больных с лимитированной и атипичной формами заболевания или перекрёстными ангиитными синдромами, а также помогает верифицировать диагноз у некоторых больных с почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе.

◆ Специфичность ANCA для гранулематоза Вегенера колеблется от 88 до 100%, а чувствительность зависит от активности, распространённости патологического процесса, формы заболевания и варьирует от 28—50% в начальную фазу болезни (поражение только верхних и нижних дыхательных путей при отсутствии признаков васкулита) и до 92% у больных генерализованным васкулитом.

◆ Повышение уровня ANCA у больных в стадии ремиссии является фактором риска развития обострения, а динамика их титра на фоне цитотоксической

терапии позволяет дифференцировать обострение самого заболевания от интеркуррентной инфекции.

♦Поскольку гранулематоз Вегенера очень редкое заболевание, положительная предсказательная ценность ANCA для диагностики этого заболевания очень низкая. Следовательно, определение ANCA целесообразно только при очень высокой вероятности развития гранулематоза Вегенера на основании клинических данных и морфологического исследования.

♦ Наличие ANCA в сыворотках крови больных некротизирующими васкулитами на момент изменения ими режима терапии (переход после индукции ремиссии циклофосфаном на поддерживающие дозы азатиоприна) ассоциируется с высоким риском развития обострений.

•Криоглобулины: маркер криоглобулинемического васкулита.

•Снижение концентрации компонентов комплемента: криоглобулинемический васкулит.

•АТ к фосфолипидам. При васкулитах могут встречаться, как правило, в низком, реже в умеренном титрах.

•аБМК- для васкулитов нехарактерно обнаружение данных аутоантител.

•Определение антител IgG к миелопероксидазе и протеиназе

•Морфологическое исследование: обязательный компонент постановки диагноза (диагностический критерий) при узелковом полиартериите, гранулематозе Вегенера, микроскопическом полиартериите, синдроме Черджа—Стросс, гигантоклеточном артериите.

12.3. Инструментальные исследования

•**Ангиография:** узелковый полиартериит — в случае невозможности провести биопсию или при получении неспецифических результатов; показана перед биопсией печени или почек для выявления микроаневризм, которые при проведении биопсии могут привести к кровотечению; артериит Такаясу, облитерирующий тромбангиит: имеет важное значение как для подтверждения диагноза, так и для оценки динамики и распространения воспалительного процесса.

•Ультразвуковая доплерография: поражение сосудов при артериите Такаясу и облитерирующем тромбангиите.

•Рентгенография лёгких: диагностика поражения лёгких при гранулематозе Вегенера, микроскопическом полиангиите, синдроме Черджа—Стросс.

Компьютерная и магнитно-резонансная томография: определение локализации процесса при гранулематозе Вегенера, микроскопическом полиангиите, гигантоклеточном артериите, артериите Такаясу.

12.4. Показания к консультации специалистов:

Ведение больных системными васкулитами требует мультидисциплинарного подхода.

•Дерматолог: васкулит с поражением кожи.

•Невропатолог: при выявлении неврологических симптомов

- Офтальмолог: при поражении глаз у пациентов с синдромом Бехчета, гранулематозом Вегенера, артериитом Такаясу, гигантоклеточным артериитом.
- Отоларинголог: при поражении ЛОР-органов при гранулематозе Вегенера.
- Нефролог: поражение почек при системных некротизирующих васкулитах.
- Пульмонолог: поражение лёгких при гранулематозе Вегенера, микроскопическом полиартериите, синдроме Черджа—Стросс.
- Инфекционист и фтизиатр: носительство вирусов гепатита В и С, развитие оппортунистических инфекций, туберкулёза.
- Сосудистый хирург: поражение сосудов при артериите Такаясу.
- Хирург: развитие абдоминального болевого синдрома при артериите Такаясу, узелковом полиартериите, геморрагическом васкулите.

12.5. Дифференциальный диагноз:

- Клинические признаки, наблюдаемые при системных васкулитах, встречаются при системных заболеваниях соединительной ткани (включая антифосфолипидный синдром), инфекциях (инфекционный эндокардит, сифилис, другие системные инфекции) и опухолях (предсердная миксома, лимфопролиферативные опухоли и др.), тяжёлом атеросклеротическом поражении сосудов.
- Необходимость в своевременной диагностике заболевания продиктована потребностью в раннем (до развития необратимого поражения жизненно важных органов) назначении агрессивной терапии.
- Системные васкулиты должны исключаться у всех больных с лихорадкой, похуданием и признаками полиорганного поражения (сосудистая пурпура, множественный мононеврит, мочевого синдром).

13. Перечень основных диагностических мероприятий:

- ОАК
- Биохимический анализ крови (креатинин, КФК, общий белок и белковые фракции, электролиты, печеночные пробы, липидный спектр, СРБ, глюкоза)
- Иммунологическое исследование (ANA, ENA, ANCA, РФ, криоглобулины)
- АФЛ (волчаночный антикоагулянт, АТ к кардиолипину)
- Коагулограмма: фибриноген, МНО, АЧТВ
- Бактериологическое обследование крови: исключение инфекции
- ОАМ
- Суточная протеинурия
- ЭКГ

Перечень дополнительных диагностических мероприятий:

- Биопсия тканей
- УЗДГ сосудов, ангиография
- КТ грудного сегмента
- Функциональные легочные тесты – спирография, бодиплетизмография.
- Бронхоскопия
- Бронхоальвеолярный лаваж
- ЭХО-КГ

- УЗИ ОБП, почек
- ФГДС
- Консультация невропатолог, нефролог, ЛОР-врач, окулиста, гинеколога, ангиохирурга, гематолога.

Необходимый объем обследований перед плановой госпитализацией:

- ОАК
- Биохимический анализ крови (креатинин, белковые фракции, К⁺, Na⁺, АЛТ, АСТ, общий и прямой билирубин, глюкоза, РФ, КФК)
- Иммунологическое исследование: определение антител IgG к антигенам цитоплазматических нейтрофилов (ANCA), определение антител IgG к миелопероксидазе и протеиназе (ANA, Anti-Phosphatidyl-Serin, Anti-MPO, AntiPR3, AntiPRplusENA, ANCA, ANCADot, MPO/PR3, Anti-GBM)
- Коагулограмма: фибриноген, МНО, АЧТВ
- ИФА на вирусные гепатиты, ВИЧ, ЦМВИ, вирус Эпштейн-Барра
- Микрореакция
- ОАМ
- Рентгенография ОГК, по показаниям - КТ легких, КТ-ангиография
- ФГДС
- УЗИ ОБП и почек, по показаниям УЗДГ сосудов брахиоцефальной зоны, верхних и нижних конечностей, сосудов брюшной аорты, почек
- ЭКГ
- Консультация гинеколога/уролога, ангиохирурга, по показаниям – нефролога, пульмонолога, ЛОР-врача, окулиста, невропатолога, гематолога

14. Цели лечения:

- Достижение клинико-лабораторной ремиссии.
- Снижение риска обострений.
- Предотвращение необратимого поражения жизненно важных органов.
- Снижение риска развития побочных эффектов лекарственной терапии.
- Увеличение продолжительности жизни.

15. Тактика лечения:

15.1. Медикаментозное лечение:

Перечень основных медикаментов:

Нестероидные противовоспалительные средства

Глюкокортикоиды

1. Гидрокортизон 2 мл, суспензия для инъекций
2. Метилпреднизолон 250 мг, 500мг, 1000мг, порошок для приготовления инъекционного раствора
3. Триамцинолон 4г, 40мг
4. Бетаметазон 0,1%, мазь, крем

4. Дексаметазон 0,5 мг, 1,5 мг, таблетка
5. Метилпреднизолон 4мг, 16мг в табл.
6. Преднизолон, 5 мг, таб
7. Преднизолон, 30 мг, амп

Иммуносупрессивные лекарственные средства

1. Циклоспорин 25 мг, 100 мг, капс
2. Азатиоприн (имуран) 50 мг, табл
3. Мофетиламикофенолаткапс 250 мг, табл 500 мг
4. Циклофосфамид 50 мг, драже
5. Циклофосфамид 200 мг, флак
6. Метотрексат 2,5 мг, табл
7. Ко-тримоксазол/триметоприм 120 мг, табл
8. Колхицин 1 мг, табл
9. Лефлуномид 10 мг, 20 мг, табл

Перечень дополнительных медикаментов:

Противовирусные препараты (а-интерферон, рибавирин)

Антиагреганты:

1. Пентоксифиллин 2%, 5 мл, амп
2. Дипиридамол (Курантил) 0,25 в табл.
3. Ацетилсалициловая кислота 75 мг, 100 мг, таб

Антикоагулянты:

1. Гепарин 5000 МЕ, флак
2. Клексан 0,4 мл, шприц
3. Фраксипарин 0,3 мл, 0,4 мл, шприц

Гастропротекторы (омепразол)

К основным группам ЛС, используемым при системных васкулитах, относятся ГКС и цитостатики(циклофосфамид, метотрексат, азатиоприн). При ряде форм системных васкулитов используются экстракорпоральные методы очищения крови (плазмаферез) и введение внутривенных иммуноглобулинов.

ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ

- Основной метод лечения гигантоклеточного артериита и артериита Такаясу, а также отдельных системных некротизирующих васкулитов при отсутствии признаков прогрессирования, например синдрома Черджа—Стросс и криоглобулинемического васкулита; применяются для лечения тяжёлых форм геморрагического васкулита с поражением ЖКТ и почек.
- В связи с высокой частотой (96%) прогрессирования заболевания монотерапия ГК не используется для лечения гранулематоза Вегенера, микроскопического полиангиита и узелкового полиартериита.
- Быстрый эффект ГК может рассматриваться как диагностический признак гигантоклеточного артериита и ревматической иолимиалгии.

Тактика назначения ГК

♦ В начале заболевания ГК обычно назначают в несколько приёмов в дозе 1 мг/кг/сут, а затем (через 7 -10 дней) при положительной динамике клинических и лабораторных показателей переходят на однократный приём в утренние часы.

♦ Длительность подавляющей терапии ГК составляет 3—4 нед.

♦ После достижения эффекта дозу препаратов постепенно уменьшают по 5 мг в 2 нед до поддерживающей (0,15-0,2 мг/кг/сут), которая назначается от одного года до 3—5 лет.

♦ Пульс-терапия - применяют у больных, рефрактерных к стандартной терапии, применяют для индукции ремиссии васкулита и для подавления его обострений (эскалационная терапия).

ЦИКЛОФОСФАМИД

• Препарат выбора при:

❖ системных некротизирующих васкулитах [гранулематоз Вегенера, микроскопический полиартериит, узелковый полиартериит (при отсутствии маркеров репликации вируса гепатита В)];

❖ тяжёлых формах геморрагического васкулита и синдрома Черджа—Стросс, когда наблюдается тяжёлое, быстро прогрессирующее поражение сосудов и почек, даже несмотря на хороший начальный клинический ответ на ГК.

Тактика назначения ЦФ:

♦ 1-2 мг/кг/сут (перорально) в течение 10-14 дней с последующим снижением в зависимости от содержания лейкоцитов в периферической крови. При очень быстром прогрессировании васкулита циклофосфамид назначают в дозе 4 мг/кг/сут *per os* в течение 3 дней, затем 2 мг/кг/сут в течение 7 дней или в виде пульс-терапии (10-15 мг/кг/сут).

♦ Общая длительность лечения не менее 12 мес после достижения полной ремиссии. Затем дозу препарата постепенно снижают в течение 2-3 мес по 25-50 мг.

♦ Подбор дозы: содержание лейкоцитов не должна быть ниже 3,0-3,5-10%¹, а нейтрофилов - 1,0-1,5-10⁹/л. В начале лечения целесообразно контролировать содержание лейкоцитов через день, а после стабилизации их количества - не реже одного раза в 2 нед.

♦ Имеются данные об эффективности интермиттирующей терапии высокими дозами циклофосфамида (в сочетании с ГК) и уменьшении на её фоне числа побочных эффектов данного препарата (500-700 мг/м² ежемесячно в течение 6-12 мес). Однако при гранулематозе Вегенера этот режим ассоциируется с высокой частотой обострений.

♦ У пациентов с почечной недостаточностью (сывороточный креатинин >500 мкмоль/л) доза циклофосфамида должна быть снижена на 25-50%.

♦ Лечение циклофосфамидом следует проводить в течение не менее 1 года после достижения ремиссии.

♦ Лечение циклофосфамидом ассоциируется с увеличением частоты побочных эффектов (в первую очередь, лёгочных инфекционных осложнений)

и рака мочевого пузыря при гранулематозе Вегенера), определяющих высокую инвалидизацию и смертность.

АЗАТИОПРИН

- Используется для поддержания ремиссии при некротизирующих васкулитах: вызывает побочные эффекты реже, чем циклофосфамид.
- Оптимальная доза 1-3 мг/кг/сут; поддерживающая доза - 50 мг в день.

МЕТОТРЕКСАТ

- Доза препарата 12,5-17,5 мг в неделю.
- В сочетании с ГК применяется для лечения гранулематоза Вегенера без быстро прогрессирующего нефрита и тяжёлого поражения лёгких; как правило, при непереносимости циклофосфамида или для поддержания ремиссии заболевания.
- При артериите Такаясу применение метотрексата (17,5 мг в неделю) в сочетании с небольшими дозами ГК позволяет достигнуть ремиссии у 81 % пациентов и предотвратить прогрессирование болезни у 50% больных, быстрее снизить дозу ГК и поддерживать более длительную ремиссию; низкие дозы метотрексата (7,5 мг в неделю) неэффективны.

ВНУТРИВЕННЫЕ ИММУНОГЛОБУЛИНЫ

- Имеются наблюдения о положительном клиническом эффекте при применении данного препарата в дозе 2 мг/кг (ежемесячно в течение 6 мес) в сочетании с плазмаферезом при синдроме Черджа-Стросс.
- При других системных некротизирующих васкулитах его эффективность не доказана.

ПЛАЗМАФЕРЕЗ

- Основное показание: в составе комбинированной терапии при остром, прогрессирующем течении заболевания, проявляющемся быстро прогрессирующим нефритом (уровень креатинина >500 мкмоль/л) и тяжёлым васкулитом.
 - В сочетании с ГК применяют для лечения эссенциального криоглобулинемического васкулита и узелкового полиартериита, ассоциированного с вирусом гепатита В.
 - Применение плазмафереза у больных узелковым полиартериитом и синдромом Черджа-Стросс, имеющих факторы неблагоприятного прогноза, не повышает 5-летнюю выживаемость пациентов (по сравнению со стандартной терапией ГК и цитотоксиками); применение плазмафереза для лечения гломерулонефрита при синдроме Черджа-Стросс не имеет преимуществ (по сравнению со стандартной терапией этого заболевания).
- В настоящее время в большинстве случаев при системных некротизирующих васкулитах (гранулематоз Вегенера, микроскопический полиангиит, узелковый полиартериит, синдром Черджа-Стросс) применяется комбинированная терапия ГК и цитостатиками.

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ СИСТЕМНЫХ НЕКРОТИЗИРУЮЩИХ ВАСКУЛИТОВ

• **Индукционная терапия** (4 — 6 мес): циклофосфамид 2 мг/кг/сут в течение месяца (максимально 150 мг/сут); снизить дозу на 25 мг, если больному >60 лет (количество лейкоцитов должно быть >4·10⁹/л) в сочетании с преднизолоном 1 мг/кг/сут (максимально 80 мг/сут); снижать каждую неделю до 10 мг/сут в течение 6 мес.

• **Поддерживающая терапия:** азатиоприн 2 мг/кг/сут или циклофосфамид 1 мг/кг/сут в сочетании с преднизолоном 5—10 мг/сут.

• **Эскалационная терапия** (активное, тяжёлое заболевание с повышением креатинина >500 мкмоль/л или с лёгочными геморрагиями): 7—10 процедур плазмафереза в течении 14 дней (удаление плазмы в объёме 60 мл/кг с замещением её равным объёмом 4,5— 5% человеческого альбумина), или пульс-терапия метилпреднизолоном (15 мг/ кг/сут), дексаметазоном (2 мг/кг) в течение 3 дней; если возраст больных <60 лет, возможно назначение циклофосфамида в дозе 2,5 мг/кг/сут.

МОФЕТИЛА МИКОФЕНОЛАТ

В дозе 2 г/сут применяют для поддержания ремиссии у больных с гранулематозом Вегенера.

ЦИКЛОСПОРИН

• В начальной дозе 5 мг/кг в день (с последующим снижением до 2 мг/кг в день) эффективнее колхицина в отношении подавления прогрессирования увеита при болезни Бехчета, а в дозе 2,5 мг/кг/сут более эффективен, чем пульс-терапия циклофосфамидом.

• Иногда используется для поддержания ремиссии при гранулематозе Вегенера при неэффективности других видов терапии, но его применение ограничено из-за потенциальной нефротоксичности препарата.

ЛЕФЛУНОМИД

Имеются отдельные наблюдения о положительном клиническом эффекте при применении данного препарата в дозе 40 мг/сут в сочетании с 10 мг/сут преднизолона для поддержания ремиссии при гранулематозе Вегенера.

КО-ТРИМОКСАЗОЛ/ТРИМЕТОПРИМ

• Имеются сообщения об использовании ко-тримоксазол/триметоприма (160/800 мг 2 раза в день) для поддержания ремиссии у больных гранулематозом Вегенера, в первую очередь при ограниченных формах (поражение ЛОР-органов) и в раннюю фазу заболевания; в дозе (160/800 мг 3 раза в неделю) применяется для профилактики инфекционных осложнений, вызываемых *Pneumocystis carinii* на фоне иммуносупрессивной терапии метотрексатом в период поддержания ремиссии заболевания.

• Применение препарата в качестве монотерапии или в сочетании с преднизолоном неэффективно для поддержания ремиссии при генерализованной форме гранулематоза Вегенера.

КОЛХИЦИН

При болезни Бехчета назначение колхицина (0,5-1,5 мг/сут) уменьшает частоту и тяжесть обострений заболевания и его прогрессирование.

ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

- При наличии маркеров репликации вируса гепатита В показано назначение препаратов интерферона (рекомбинантный генно-инженерный интерферон-а) и ламивудина в дозе 100 мг/сут (длительностью до 6 мес) в сочетании с ГК и плазмаферезом.

- Инфекция вирусом гепатита С (НСV) при криоглобулинемическом васкулите: препараты интерферон-а, рибавирин в сочетании с ГК, цитостатиками и плазмаферезом (в зависимости от степени тяжести состояния):

- ◆ Умеренное тяжёлое течение

- ❖ Индукционная терапия в течение 6 мес: интерферон-а ($3 \cdot 10^6$ ЕД 3 раза в неделю) -I- ГК $< 7,5$ мг/сут

- ❖ Поддерживающая терапия в течение 6—12 мес: интерферон-а ($3 \cdot 10^6$ ЕД 3 раза в неделю) + ГК $< 7,5$ мг/сут).

- ◆ Тяжелое течение

- ❖ Индукционная терапия в течение 6 мес: циклофосфамид (в/в $0,5-1$ г/м²) каждые 3 нед + ГК $0,5-1,0$ мг/кг в/в, затем перорально

- ❖ Поддерживающая терапия в течение 6-12 мес: интерферон-а ($3 \cdot 10^6$ ЕД 3 раза в неделю) + рибавирин.

- ◆ Потенциально смертельное течение

- ❖ Индукционная терапия в течение 6 мес: циклофосфамид 2 мг/кг/сут перорально + ГК $500-1000$ мг в/в в течение 3 дней с переходом на поддерживающую дозу + плазмаферез по 3 л плазмы 3 раза в неделю в течение 2-3 нед

- ❖ Поддерживающая терапия в течение 6—12 мес: интерферон-а ($3 \cdot 10^6$ ЕД 3 раза в неделю) 4- рибавирин.

ПЕНТОКСИФИЛЛИН

Применяется для лечения системных васкулитов, особенно при вазоспастическом и ишемическом синдромах, поражениях кожи и почек.

15.2. Хирургическое лечение- показано при наличии критических, клинически значимых (регионарная ишемия) стенозов или окклюзий магистральных артерий при артериите Такаясу, облитерирующем тромбангите, развитии необратимых (периферическая гангрена) изменений тканей, субглоточном стенозе гранулематозе Вегенера (механическая дилатация в сочетании с местным введением глюкокортикоидов).

15.3. Профилактические мероприятия: Этиология большинства первичных СВ неизвестна, в связи с этим первичную профилактику этих заболеваний не проводят.

- При некоторых формах СВ (и у отдельных больных) удаётся чётко связать с определёнными причинными (или «триггерными») факторами, такими как вирус гепатита В (классический узелковый полиартериит), вирус гепатита С (эссенциальный криоглобулинемический васкулит). В этих случаях профилактические мероприятия потенциально могут быть направлены на предотв-

ращение инфицированности определённых групп риска (вакцинация против вируса гепатита В).

15.4. Дальнейшее ведение. Диспансерное наблюдение ревматолога на амбулаторном этапе лечения, своевременная госпитализация в случае обострения заболевания, распознавание осложнений лекарственной терапии, мониторинг клинико-лабораторной активности васкулитов, посещение ревматолога не реже 2 раза в 3 месяца, каждые три месяца контроль обще-клинических и биохимических анализов, исследование липидного профиля (с целью профилактики атеросклероза), денситометрия (диагностика остеопороза), рентгенография костей таза (выявление асептического некроза головки бедренной кости), офтальмологическое обследование, определение титров аФЛ.

16. Индикаторы эффективности лечения: достижение клинико-лабораторной ремиссии

III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:

17. Критерии оценки для проведения мониторинга и аудита эффективности внедрения протокола (четкое перечисление критериев и наличие привязки индикаторами эффективности лечения и/или создание специфических для данного протокола индикаторов)

18. Рецензент: Сейсенбаев А.Ш., д.м.н., профессор; заведующий модулем ревматологии Казахского Национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова,

19. Результаты внешнего рецензирования: оценка положительная, рекомендуется к использованию

20. Список использованной литературы:

1. Ревматические заболевания. Под ред. Дж.Х. Клиппела, Дж.Х. Стоуна, Л.Дж. Крофффорд, П.Х. Уайт, 2012г.
2. Ревматология, Под ред. Н.А. Шостак, 2012г.
3. Диагностика и лечение в ревматологии. Проблемный подход, Пайл К., Кеннеди Л. Перевод с англ. / Под ред. Н.А. Шостак, 2011г.
4. Ревматология: Клинические рекомендации / под ред. Акад. РАМН Е.Л. Насонова. – 2-е изд., испр. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с.
5. Smolen J.S., Landewe R., Breedveld F.C. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. AnnRheumDis, 2010; 69:964–75.
6. Диффузные болезни соединительной ткани: руководство для врачей/ под ред. проф. В.И. Мазурова. – СПб: СпецЛит, 2009г. 192 с.
7. Вест С.Дж. - Секреты ревматологии, 2008г.
8. Ревматология: национальное руководство/ под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008 г. - 720

9. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск VIII. Москва, 2007.

10. Белоусов Ю.Б. - Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний, 2005г.

11. Дифференциальный диагноз внутренних болезней: алгоритмический подход. П.М. Хили, Э.Дж. Джекобсон. Бином, Москва, 2003.

12. Васкулиты. Гринштейн Ю.И., Красноярск: ИПК "Платина", 2003., 224 с.

13. Системная красная волчанка- Донецк: КП Регион, 2003 - 464 с..

14. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. Руководство для практикующих врачей. Под редакцией В.А. Насоновой, Е.Л.Насонова. Литтерра, Москва, 2003.

15. Ревматические болезни: номенклатура, классификация, стандарты диагностики и лечения- В.Н. Коваленко, Н.М. Шуба - К.: ООО "Катран групп", 2002. - 214 с.

16. Васкулиты и васкулопатии. Е.Л. Насонов, А.А. Баранов, Н.П. Шилкина. Верхняя Волга, Ярославль, 1999.

17. Редкие и атипичные синдромы и заболевания в клинике внутренних болезней - Ганджа И. М., Децик Ю. И., Пелешук А. П. и др.; Под ред. И. М. Ганджи.- Киев :Здоров'я. 1983.- 544 с.

21. Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных

1. Тогизбаев Г.А. – доктор медицинских наук, главный внештатный ревматолог МЗ РК, заведующий кафедрой ревматологии АГИУВ

2. Кушекбаева А.Е., к.м.н., доцента кафедры терапии АГИУВ

3. Аубакирова Б.А.- главный внештатный ревматолог г.Астана

4. Сарсенбайулы М.С. - главный внештатный ревматолог Восточно-Казахстанской области

5. Омарбекова Ж.Е. – главный внештатный ревматолог г.Семей

6. Нургалиева С.М. - главный внештатный ревматолог Западно - Казахстанской области

7. Куанышбаева З.Т. - главный внештатный ревматолог Павлодарской области

22. Указание условий пересмотра протокола: наличие новых методов диагностики и лечения, ухудшение результатов лечения, связанных с применением данного протокола.

