

ПОСТАНОВЛЕНИЕ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
3 декабря 2024 г. № 167

Об утверждении клинического протокола

На основании абзаца девятого части первой статьи 1 Закона Республики Беларусь от 18 июня 1993 г. № 2435-ХП «О здравоохранении», подпункта 8.3 пункта 8, подпункта 9.1 пункта 9 Положения о Министерстве здравоохранения Республики Беларусь, утвержденного постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 28 октября 2011 г. № 1446, Министерство здравоохранения Республики Беларусь ПОСТАНОВЛЯЕТ:

1. Утвердить клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов (детское население) с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями» (прилагается).
2. Настоящее постановление вступает в силу после его официального опубликования.

Министр

А.В.Ходжаев

СОГЛАСОВАНО

Брестский областной
исполнительный комитет

Витебский областной
исполнительный комитет

Гомельский областной
исполнительный комитет

Гродненский областной
исполнительный комитет

Минский городской
исполнительный комитет

Минский областной
исполнительный комитет

Могилевский областной
исполнительный комитет

УТВЕРЖДЕНО

Постановление
Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
03.12.2024 № 167

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ

«Диагностика и лечение пациентов (детское население) с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями»

**ГЛАВА 1
ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ**

1. Настоящий клинический протокол устанавливает общие требования к объему оказания медицинской помощи в амбулаторных и стационарных условиях пациентам (детское население) с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями.

2. Требования настоящего клинического протокола являются обязательными для юридических лиц и индивидуальных предпринимателей, осуществляющих медицинскую деятельность в порядке, установленном законодательством о здравоохранении.

3. Для целей настоящего клинического протокола используются основные термины и их определения в значениях, установленных Законом Республики Беларусь «О здравоохранении», Законом Республики Беларусь от 20 июля 2006 г. № 161-З «Об обращении лекарственных средств», Законом Республики Беларусь от 19 ноября 1993 г. № 2570-ХІІ «О правах ребенка», а также следующие термины и их определения:

реактивные артриты – воспалительные негнойные заболевания суставов, развивающиеся вследствие иммунных нарушений после или на фоне острой или персистирующей энтероколитической (*Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Salmonella enteritidis*, *Salmonella typhimurium*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Shigella Newcastle*, *Campylobacter jejuni*) или урогенитальной (*Chlamidia trachomatis*, уреаплазмоз, другие) инфекции;

системная красная волчанка – системное заболевание соединительной ткани, в 10–20 % случаев дебютирующее в возрасте до 18 лет, характеризующееся системным иммуновоспалительным (аутоиммунным) поражением жизненно важных органов и систем, непрогнозируемым течением, риском развития жизнеугрожающих состояний;

системные васкулиты – гетерогенная группа заболеваний, характеризующихся первичным поражением стенки сосудов различного калибра воспалительного характера, проявляющихся иммунным воспалением и некрозом сосудистой стенки, приводящим к поражению разных органов и тканей зоны сосудистого повреждения;

ювенильный дерматомиозит – тяжелое прогрессирующее системное заболевание с преимущественным поражением поперечнополосатой мускулатуры, кожи и сосудов микроциркуляторного русла, нередко осложняющееся кальцинозом и гнойной инфекцией;

ювенильный идиопатический артрит – артрит неустановленной этиологии, возникший до 16-летнего возраста, присутствующий в течение 6 недель при исключении других заболеваний; является диагнозом исключения, который охватывает все формы хронического артрита неизвестного происхождения у детей;

ювенильный системный склероз (ювенильная склеродермия) – редкое аутоиммунное заболевание соединительной ткани, характеризующееся прогрессирующим фиброзом кожи, подкожной клетчатки, опорно-двигательного аппарата и внутренних органов, а также вазоспастическими реакциями по типу синдрома Рейно у детей в возрасте до 16 лет;

юношеский анкилозирующий спондилит (и (или) спондилоартрит) – воспалительное ревматическое заболевание, поражающее позвоночник, периферические суставы, связки и сухожилия.

4. Первичную медицинскую помощь пациентам с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями оказывают врачи-педиатры, врачи общей практики, другие врачи-специалисты в амбулаторных условиях. В случае подозрения на наличие иммуновоспалительного ревматического заболевания пациент направляется на врачебную консультацию к врачу – детскому кардиоревматологу в организацию здравоохранения, оказывающую медицинскую помощь детскому населению.

5. Оказание специализированной медицинской помощи пациентам с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями осуществляется в организациях здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь детскому населению и имеющих в своей структуре кабинет врача – детского кардиоревматолога, специализированное кардиологическое/ревматологическое отделение или кардиологические/ревматологические койки в составе педиатрического отделения.

6. В настоящем клиническом протоколе приведены базовые схемы фармакотерапии, включающие основные фармакотерапевтические группы лекарственных препаратов (далее – ЛП).

ЛП представлены по международным непатентованным наименованиям, а при их отсутствии – по химическим наименованиям по систематической или заместительной номенклатуре, с указанием пути введения; лекарственных форм и дозировок, режима дозирования с указанием разовой (при необходимости суточной, максимальной разовой) дозы.

7. ЛП и медицинские изделия (далее – МИ) назначают и применяют в соответствии с настоящим клиническим протоколом с учетом всех индивидуальных особенностей пациента (медицинских противопоказаний, аллергологического и фармакологического анамнезов) и клинико-фармакологической характеристики ЛП и МИ.

8. Применение ЛП осуществляется по медицинским показаниям в соответствии с инструкцией по медицинскому применению (листом-вкладышем). Допускается включение в схему лечения ЛП по медицинским показаниям или в режиме дозирования, не утвержденным инструкцией по медицинскому применению (листами-вкладышами) и общей характеристикой ЛП (off-label), с дополнительным обоснованием и указанием особых условий назначения, способа применения, дозы, длительности и кратности приема.

9. В каждой конкретной ситуации в интересах пациента при наличии медицинских показаний (по жизненным показаниям, с учетом индивидуальной непереносимости и (или) чувствительности) решением врачебного консилиума объем диагностики и лечения может быть расширен с использованием других методов, не включенных в настоящий клинический протокол.

ГЛАВА 2

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ЮВЕНИЛЬНОГО ДЕРМАТОМИОЗИТА

10. Ювенильный дерматомиозит (далее – ЮДМ) (шифр по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра (далее – МКБ-10) – M33.0 Юношеский дерматомиозит) классифицируют:

10.1. по клиническим вариантам:

ювенильный дерматомиозит;

ювенильный полимиозит;

10.2. по происхождению:

идиопатический (первичный);

паранеопластический (вторичный);

10.3. по течению:

острое;

подострое;

первично-хроническое;

непрерывно рецидивирующее;

миопатический криз;

10.4. по степени активности:

1-я (минимальная);

2-я (умеренная);

3-я (максимальная);

неактивная фаза (ремиссия).

11. Диагноз ЮДМ устанавливает врач – детский кардиоревматолог. При первичном обращении к другим врачам-специалистам для подтверждения диагноза пациент должен быть направлен к врачу – детскому кардиоревматологу.

12. Для постановки диагноза проводится комплекс мероприятий, включающий:

клиническое обследование пациента (жалобы, анамнез заболевания, анамнез жизни, генеалогический анамнез, объективное обследование);

обязательные и дополнительные лабораторные и инструментальные исследования;

консультации врачей-специалистов.

13. Обязательные лабораторные и инструментальные исследования, консультации врачей-специалистов при диагностике и медицинском наблюдении пациентов с ЮДМ в амбулаторных условиях:

общий клинический анализ крови (далее – ОАК) с исследованием скорости оседания эритроцитов (далее – СОЭ) – при установлении диагноза, при изменении характера течения заболевания (при обострении, при подозрении на развитие осложнений), перед каждым снижением дозы глюкокортикоидов (далее – ГК), перед назначением ЛП патогенетической терапии (базисных противовоспалительных препаратов (далее – БПВП), иммунодепрессантов, генно-инженерных иммунобиологических препаратов (далее – ГИБП)) и после их применения, при мониторинге безопасности их применения;

биохимический анализ крови (далее – БАК) с исследованием уровней аланинаминотрансферазы (далее – АЛТ), аспартатаминотрансферазы (далее – АСТ), лактатдегидрогеназы (далее – ЛДГ), креатинфосфокиназы (далее – КФК), общего билирубина, мочевины, креатинина, глюкозы, общего белка, С-реактивного белка (далее – СРБ) – при установлении диагноза, изменении характера течения заболевания (при обострении, при подозрении на развитие осложнений), перед каждым снижением дозы глюкокортикоидов, перед назначением ЛП патогенетической терапии (БПВП, иммунодепрессантов, ГИБП) и после их применения, при мониторинге безопасности их применения;

исследование сыворотки крови на маркеры вирусного гепатита (HBsAg; HBc-core; анти-HCV) – при постановке диагноза; перед назначением ЛП патогенетической терапии (БПВП, иммунодепрессантов, ГИБП);

исследование сыворотки крови на наличие вируса иммунодефицита человека – перед назначением ЛП патогенетической терапии (БПВП, иммунодепрессантов, ГИБП);

общий анализ мочи (далее – ОАМ) – при установлении диагноза, изменении характера течения заболевания (при обострении; при подозрении на развитие осложнений), перед назначением ЛП патогенетической терапии (БПВП, иммунодепрессантов, ГИБП) и после их применения, при мониторинге безопасности их применения;

кожные туберкулиновые пробы (проба Манту/диаскинтест) – перед назначением ЛП патогенетической терапии (БПВП, иммунодепрессантов, ГИБП), далее – 1 раз в 12 месяцев при продолжении терапии;

электрокардиография (далее – ЭКГ) – 1 раз в 3 месяца и при изменении характера течения заболевания (при обострении, при подозрении на развитие осложнений);

рентгенография органов грудной полости (далее – РОГП) – 1 раз в 12 месяцев;

консультация врача – детского кардиоревматолога – первые 6 месяцев после установления диагноза – 1 раз в месяц, затем – 1 раз в 3 месяца до достижения ремиссии заболевания, далее – 1 раз в 6 месяцев.

14. Обязательные лабораторные и инструментальные исследования, консультации врачей-специалистов в стационарных условиях:

ОАК с исследованием СОЭ – 1 раз в 7 дней, чаще – по медицинским показаниям;

БАК с исследованием уровней АЛТ, АСТ, ЛДГ, КФК, общего билирубина, мочевины, креатинина, глюкозы, общего белка, СРБ – 1 раз в 7 дней, чаще – по медицинским показаниям;

иммунологическое исследование крови: исследование уровней антинуклеарных антител (далее – АНА) методом иммуноблоттинга – анти-Jo-1, анти-Mi-2, анти-SSA/Ro, анти-PM-Scl – при установлении диагноза;

исследование сыворотки крови на маркеры вирусного гепатита (HBsAg; HBc-core; анти-HCV) – при постановке диагноза; перед назначением ЛП патогенетической терапии (БПВП, иммунодепрессантов, ГИБП) (исследование не дублируется, если было выполнено на амбулаторном этапе);

исследование сыворотки крови на наличие вируса иммунодефицита человека – перед назначением ЛП патогенетической терапии (БПВП, иммунодепрессантов, ГИБП) (исследование не дублируется, если было выполнено на амбулаторном этапе);

коагулограмма с определением активированного частичного тромбoplastинового времени (далее – АЧТВ), протромбинового времени (далее – ПВ), международного нормализованного отношения (далее – МНО), тромбинового времени (далее – ТВ), растворимых фибрин-мономерных комплексов (далее – РФМК), фибриногена – при назначении ГК 1 раз в 10–14 дней;

ОАМ – 1 раз в 10–14 дней, чаще – по медицинским показаниям;

кожные туберкулиновые пробы (проба Манту/диаскинтест) – перед назначением ЛП патогенетической терапии (БПВП, иммунодепрессантов, ГИБП), далее – 1 раз в 12 месяцев при продолжении терапии (исследование не дублируется, если было выполнено на амбулаторном этапе);

биопсия мышц – проводится до назначения патогенетической и глюкокортикоидной терапии для верификации диагноза ЮДМ, для проведения дифференциальной диагностики с невоспалительными миопатиями;

ЭКГ – при установлении диагноза, при изменении характера течения заболевания (при обострении, при подозрении на развитие осложнений);

эхокардиографическое исследование (далее – Эхо-КГ) – при установлении диагноза, при изменении характера течения заболевания (при обострении, при подозрении на развитие осложнений) – в отсутствие отрицательной динамики со стороны сердечно-сосудистой системы (исследование не дублируется, если было выполнено на амбулаторном этапе);

игольчатая электронеуромиография (далее – иЭМГ) – при установлении диагноза для проведения дифференциальной диагностики первично-мышечной и неврологической патологии;

РОГП – при постановке диагноза для исключения вторичного (паранеопластического) ЮДМ (исследование не дублируется, если было выполнено на амбулаторном этапе);

компьютерная томография (далее – КТ) легких – при установлении диагноза интерстициального заболевания легких (далее – ИЗЛ), при изменении течения заболевания (при подозрении на прогрессирование ИЗЛ), при мониторинговании эффективности лечения ИЗЛ и если с момента предыдущего исследования прошло 12 и более месяцев;

спирометрия/спирография – для определения функции внешнего дыхания при подозрении на ИЗЛ;

ультразвуковое исследование (далее – УЗИ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства – для исключения вторичного (паранеопластического) ЮДМ;

УЗИ щитовидной железы – для исключения вторичного (паранеопластического) ЮДМ;

двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (далее – ДРА) – у пациентов с факторами риска остеопороза;

консультации врача – детского невролога – для исключения неврологических причин у пациента с мышечным синдромом;

консультация врача – детского онколога-гематолога – для исключения вторичного паранеопластического генеза ЮДМ;

консультация врача-оториноларинголога – при наличии у пациента нарушения дыхания, глотания.

15. Дополнительные диагностические мероприятия:

иммунологическое исследование крови – исследование уровня АНА методом иммуноблоттинга – определение анти-PL-7 и анти-PL-12 у пациентов с клиническими проявлениями антисинтетазного синдрома при отсутствии анти-Jo-1, анти-Ku, анти-Ro52 у пациентов с перекрестными синдромами;

магнитно-резонансная томография (далее – МРТ) мышц – для установления диагноза ЮДМ у пациентов с нормальной активностью КФК, нормальными результатами иЭМГ и мышечной биопсии; в случае невозможности проведения иЭМГ и биопсии мышечной ткани;

УЗИ мышц – для верификации миозита и для проведения дифференциальной диагностики при невозможности проведения иЭМГ и биопсии мышечной ткани;

КТ/МРТ головного мозга – для исключения вторичного (паранеопластического) ЮДМ;

УЗИ суставов – при наличии суставного синдрома;

эзофагогастродуоденоскопия (далее – ЭГДС) с биопсией слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки – при наличии диспептических явлений и (или) длительном применении ГК и (или) иммунодепрессантов;

консультации других врачей-специалистов по медицинским показаниям.

16. Лекарственная терапия ЮДМ:

16.1. ГК (назначаются всем пациентам с ЮДМ при отсутствии медицинских противопоказаний сразу после установления диагноза):

ГК для приема внутрь:

метилпреднизолон, таблетки 4 мг, 8 мг, 16 мг, 32 мг или преднизолон, таблетки 5 мг.

Максимальная подавляющая доза метилпреднизолона – 0,8 мг/кг в сутки, преднизолона – 1 мг/кг в сутки. При высокой активности заболевания, кризовых состояниях допустимо назначение более высокой дозы, но не более 1,5 мг/кг в сутки по преднизолону.

Суточную дозу ГК делят на несколько приемов в первой половине дня, причем большая часть суточной дозировки (2/3) должна приходиться на ранние утренние часы.

Максимальную дозу назначают на 6–8 недель, после чего при хорошем ответе на лечение, начинают ее медленное снижение до индивидуальной поддерживающей дозы 0,15–0,2 мг/кг в сутки.

Положительный эффект терапии расценивается при начавшемся снижении уровня КФК, АСТ, АЛТ, уменьшении интенсивности кожных проявлений, нарастании мышечной силы; отсутствие положительной динамики в течение 4 недель требует пересмотра диагноза.

Доза ГК постепенно снижается на 1/4 от исходной дозы в месяц, в среднем на 1,25–2,5 мг преднизолона или 1–2 мг метилпреднизолона в 7–10–14 дней до достижения поддерживающей дозы; темп снижения зависит от исходной дозы ГК и степени активности заболевания; при наличии коморбидных заболеваний (инфекции, артериальная гипертензия, другие) возможно более быстрое снижение дозы ГК (по 2,5–5 мг преднизолона или 2–4 мг метилпреднизолона);

ГК для парентерального применения: метилпреднизолон, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, 125 мг, 250 мг, 500 мг, 1000 мг.

Системное парентеральное применение ГК (пульс-терапия) рекомендовано при наличии тяжелых резистентных форм, в случае дисфагии (риск аспирационной пневмонии), при развитии системных проявлений (интерстициальное поражение легких (далее – ИПЛ), миокардит), при высокой степени активности заболевания из расчета 10–30 мг/кг на 1 введение в течение 3–5 последовательных дней;

16.2. иммуносупрессивные ЛП:

16.2.1. противоопухолевые ЛП и антиметаболиты:

метотрексат для приема внутрь: таблетки, покрытые оболочкой, 2,5 мг; 5 мг; 10 мг, внутрь;

метотрексат для парентерального применения: раствор для инъекций 10 мг/мл в преднаполненных шприцах 7,5 мг/0,75 мл, 10 мг/1 мл, 20 мг/2 мл, 15 мг/1,5 мл, 25 мг/2,5 мл; раствор для подкожных инъекций 50 мг/мл в преднаполненных шприцах – 7,5 мг/0,15 мл, 10 мг/0,2 мл, 12,5 мг/0,25 мл, 15 мг/0,3 мл, 17,5 мг/0,35 мл, 20 мг/0,4 мл, 22,5 мг/0,45 мл, 25 мг/0,5 мл.

Терапевтическая доза метотрексата назначается из расчета 10–15 мг/м² площади поверхности тела 1 раз в неделю в фиксированный день; стартовая доза составляет 2,5–5 мг в неделю в один прием с постепенным повышением на 2,5 мг 1 раз в неделю до достижения целевой дозы; парентеральные формы метотрексата назначаются

пациентам при недостаточной эффективности или плохой переносимости таблетированной формы, а также в дебюте лечения ЮДМ пациентам с высокой активностью заболевания и прогностически неблагоприятным течением заболевания.

При применении метотрексата назначают фолиевую кислоту ежедневно вне дня его приема (не ранее 24 часов от момента последнего приема) в дозе 1 мг в сутки;

16.2.2. прочие иммунодепрессивные ЛП:

азатиоприн, таблетки 50 мг – назначается пациентам с умеренной и высокой степенью активности ЮДМ при наличии медицинских противопоказаний или непереносимости метотрексата.

Расчет дозы у детей – 1–3 мг/кг массы тела в сутки, но не более 200 мг; суточная доза принимается в 2–3 приема; длительность лечения устанавливается индивидуально;

16.2.3. противоопухолевые ЛП:

циклофосфамид, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения, 200 мг.

Циклофосфамид является препаратом выбора при ИПЛ, язвенно-некротическом васкулите, миозите, резистентном к ГК; применяется в дозе 10–15 мг/кг (эквивалентно 400–600 мг/м² поверхности тела – 1 раз в месяц или 200–300 мг/м² поверхности тела каждые 2 недели) в течение не менее 6 месяцев, при хорошей переносимости длительность терапии составляет 12 месяцев и более до стабилизации процесса. Для медицинской профилактики геморрагического цистита (может развиваться в течение нескольких часов или спустя несколько недель после введения) перед введением ЛП и в течение 72 часов после его применения рекомендуется адекватное потребление жидкости (до 3 л в сутки) и применение средств, подщелачивающих мочу. При появлении первых признаков геморрагического цистита лечение прекращается;

16.3. иммуноглобулины (иммуноглобулины для внутривенного введения применяются при ЮДМ в составе комплексной терапии с ГК и иммунодепрессантами при тяжелой дисфагии и миозите с выраженными функциональными нарушениями):

иммуноглобулин человека нормальный, раствор для инфузий 50 мг/мл, 100 мг/мл; назначается из расчета 1–2 г/кг массы тела в месяц в течение 6 месяцев.

ГЛАВА 3

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ЮВЕНИЛЬНОГО СИСТЕМНОГО СКЛЕРОЗА (ЮВЕНИЛЬНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ)

17. Ювенильный системный склероз (далее – ЮСС) (ювенильная склеродермия) (шифр по МКБ-10 – М34 Системный склероз) классифицируется:

17.1. по клиническим формам:

диффузная форма;

лимитированная форма;

склеродермия без склеродермы или висцеральная форма;

перекрестные формы;

ювенильная форма;

17.2. по вариантам течения:

острое, быстро прогрессирующее;

подострое, умеренно прогрессирующее;

хроническое, медленно прогрессирующее;

17.3. по активности заболевания:

высокая;

умеренная;

низкая.

18. Для постановки диагноза ЮСС применяются диагностические критерии ЮСС 2007 года согласно приложению 1.

19. Ювенильная склеродермия имеет системную и локализованную формы.

Классификация ювенильной локализованной склеродермии приведена согласно приложению 2.

20. Диагноз ЮСС устанавливает врач – детский кардиоревматолог. При первичном обращении к другим врачам-специалистам для подтверждения диагноза пациент должен быть направлен к врачу – детскому кардиоревматологу.

21. Для постановки диагноза проводится комплекс мероприятий, включающий:
клиническое обследование пациента (жалобы, анамнез заболевания, анамнез жизни, генеалогический анамнез, объективное обследование);
обязательные и дополнительные лабораторные и инструментальные исследования;
консультации врачей-специалистов.

22. Обязательные лабораторные и инструментальные исследования, консультации врачей-специалистов при диагностике и медицинском наблюдении пациентов с ЮСС в амбулаторных условиях:

ОАК с исследованием СОЭ – при установлении диагноза, при изменении характера течения заболевания (при обострении, при подозрении на развитие осложнений), перед назначением ЛП патогенетической терапии (БПВП, иммунодепрессантов) и после их применения, при мониторинге безопасности их применения;

БАК с исследованием уровней АЛТ, АСТ, ЛДГ, КФК, общего билирубина, мочевины, креатинина, глюкозы, общего белка, СРБ; расчет скорости клубочковой фильтрации (далее – СКФ) – при установлении диагноза, изменении характера течения заболевания (при обострении, при подозрении на развитие осложнений), перед назначением ЛП патогенетической терапии (БПВП, иммунодепрессантов) и после их применения, при мониторинге безопасности их применения;

иммунологическое исследование крови: исследование уровня АНА, при их повышении – иммуноблоттинг – на этапе постановки диагноза; при изменении характера течения заболевания (обострении, подозрении на развитие осложнений), далее – 1 раз в 12 месяцев;

исследование сыворотки крови на маркеры вирусного гепатита (HBsAg; HBe-core; анти-HCV) – при постановке диагноза; перед назначением ЛП патогенетической терапии (БПВП, иммунодепрессантов);

исследование сыворотки крови на наличие вируса иммунодефицита человека – перед назначением ЛП патогенетической терапии (БПВП, иммунодепрессантов);

ОАМ – при установлении диагноза, изменении характера течения заболевания (при обострении; при подозрении на развитие осложнений), перед назначением ЛП патогенетической терапии (БПВП, иммунодепрессантов) и после их применения, при мониторинге безопасности их применения;

кожные туберкулиновые пробы (проба Манту/диаскинтест) – перед назначением ЛП патогенетической терапии (БПВП, иммунодепрессантов), далее – 1 раз в 12 месяцев при продолжении терапии;

ЭКГ – 1 раз в 3 месяца и при изменении характера течения заболевания (при обострении, при подозрении на развитие осложнений);

РОГП – 1 раз в 12 месяцев (при отсутствии медицинских показаний для спиральной компьютерной томографии (далее – СКТ) легких);

обзорная рентгенография кистей, стоп и других пораженных суставов, мягких тканей – для подтверждения наличия артрита, остеолита, кальцинатов, оценки прогрессирования деструкции суставов 1 раз в 12 месяцев;

консультация врача – детского кардиоревматолога – первые 6 месяцев после установления диагноза – 1 раз в месяц, затем – 1 раз в 3 месяца до достижения ремиссии заболевания, далее – 1 раз в 6 месяцев.

23. Обязательные лабораторные и инструментальные исследования в стационарных условиях:

ОАК с исследованием СОЭ – 1 раз в 5–7 дней, при верификации диагноза, перед назначением ЛП патогенетической терапии и после их применения, чаще – по медицинским показаниям;

БАК с исследованием уровней АЛТ, АСТ, ЛДГ, КФК, общего билирубина, мочевины, креатинина, глюкозы, общего белка, СРБ; расчет СКФ – 1 раз в 5–7 дней;

при верификации диагноза, перед назначением ЛП патогенетической терапии и после их применения, чаще – по медицинским показаниям;

иммунологическое исследование крови: исследование уровней АНА методом иммуноблоттинга – анти-Scl-70, анти-PM-Scl, антитела (далее – АТ) к центромерам (анти-CENP-B) – при постановке диагноза (исследование не дублируется, если было проведено на амбулаторном этапе), при изменении характера течения заболевания и в случае, если с момента предшествующего исследования прошло не менее 12 месяцев;

исследование сыворотки крови на маркеры вирусного гепатита (HBsAg; HBc-core; анти/НСV) – перед назначением ЛП патогенетической терапии (исследование не дублируется, если было выполнено на амбулаторном этапе);

исследование сыворотки крови на наличие вируса иммунодефицита человека – перед назначением ЛП патогенетической терапии (исследование не дублируется, если было выполнено на амбулаторном этапе);

коагулограмма с определением АЧТВ, ПВ, МНО, ТВ, РФМК, фибриногена – при назначении ГК 1 раз в 10–14 дней;

ОАМ – 1 раз в 5–7 дней; перед назначением ЛП патогенетической терапии и после их применения;

кожные туберкулиновые пробы (проба Манту/диаскинтест) – перед назначением ЛП патогенетической терапии (БПВП, иммунодепрессантов), далее – 1 раз в 12 месяцев при продолжении терапии;

ЭКГ – при установлении диагноза, при изменении характера течения заболевания (при обострении, при подозрении на развитие осложнений);

Эхо-КГ – при установлении диагноза, при изменении характера течения заболевания (при обострении, при подозрении на развитие осложнений) – в отсутствие отрицательной динамики со стороны сердечно-сосудистой системы (исследование не дублируется, если было выполнено на амбулаторном этапе);

исследование функции внешнего дыхания – при постановке диагноза, при изменении характера течения заболевания, далее – 1 раз в 12 месяцев;

СКТ легких – при постановке диагноза, изменении характера течения заболевания, развитии осложнений, в дальнейшем – 1 раз в 6–12 месяцев при тяжелом прогрессирующем ИЗЛ;

обзорная рентгенография кистей, стоп и других пораженных суставов, мягких тканей – для подтверждения наличия артрита, остеолиза, кальцинатов, оценки прогрессирования деструкции суставов (в случае, если с момента предшествующего исследования прошло не менее 12 месяцев);

УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства;

ЭГДС с биопсией слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки – при установлении диагноза, при наличии диспептических явлений и (или) длительном применении ГК и (или) иммунодепрессантов.

24. Дополнительные диагностические мероприятия:

БАК с исследованием уровней щелочной фосфатазы, мочевой кислоты, КФК-МВ, миоглобина, калия, натрия, кальция, фосфора;

иммунологическое исследование крови с исследованием уровней ревматоидного фактора (далее – РФ), АТ к циклическому цитруллинированному пептиду (далее – АЦЦП), иммуноглобулинов IgA; IgM; IgG, уровней С3 и С4 компонентов комплемента;

определение антифосфолипидных АТ (далее – аФЛ): волчаночного антикоагулянта (далее – ВА), АТ к кардиолипину (далее – аКЛ), АТ к β 2-гликопротеину I типа (далее – β 2-ГП I);

определение в сыворотке крови уровней тиреоидных гормонов (тироксин, трийодтиронин, тиреотропный гормон, АТ к тиреопероксидазе);

иммунофенотипирование периферической крови с целью выявления субпопуляционного состава лимфоцитов (основных) пациентам, часто болеющим вирусными, гнойными бактериальными инфекциями, в том числе, оппортунистическими, перед назначением/коррекцией противоревматической терапии с целью исключения иммунодефицитного состояния;

холтеровское мониторирование ЭКГ (далее – ХМ-ЭКГ) пациентам с аритмией, патологическими изменениями по данным ЭКГ;

суточное мониторирование артериального давления (далее – СМАД);

МРТ суставов;

УЗИ суставов;

биопсия кожно-мышечного лоскута;

ДРА – у пациентов с факторами риска остеопороза;

консультации других врачей-специалистов по медицинским показаниям.

25. Лечение пациентов с ЮСС должно быть по возможности ранним, комплексным и определяется в зависимости от клинической формы, темпов прогрессирования и выраженности органной патологии. Основу его составляет лекарственная терапия, подавляющая иммунное воспаление, прогрессирование фиброза и корригирующая сосудистые нарушения.

26. Лекарственная терапия ЮСС:

26.1. противоопухолевые средства и антиметаболиты:

26.1.1. метотрексат¹:

метотрексат¹ для приема внутрь: таблетки, покрытые оболочкой, 2,5 мг; 5 мг; 10 мг, внутрь;

метотрексат¹ для парентерального применения: раствор для инъекций 10 мг/мл в преднаполненных шприцах 7,5 мг/0,75 мл, 10 мг/1 мл, 20 мг/2 мл, 15 мг/1,5 мл, 25 мг/2,5 мл; раствор для подкожных инъекций 50 мг/мл в преднаполненных шприцах – 7,5 мг/0,15 мл, 10 мг/0,2 мл, 12,5 мг/0,25 мл, 15 мг/0,3 мл, 17,5 мг/0,35 мл, 20 мг/0,4 мл, 22,5 мг/0,45 мл, 25 мг/0,5 мл.

Терапевтическая доза метотрексата¹ назначается из расчета 10–15 мг/м² площади поверхности тела 1 раз в неделю в фиксированный день; стартовая доза составляет 2,5–5 мг в неделю в один прием с постепенным повышением на 2,5 мг 1 раз в неделю до достижения целевой дозы; парентеральные формы метотрексата¹ назначаются пациентам при недостаточной эффективности или плохой переносимости таблетированной формы метотрексата¹, а также в дебюте лечения ЮСС пациентам с высокой активностью заболевания и прогностически неблагоприятным течением.

Длительность курса определяется индивидуально в зависимости от клинической ситуации и переносимости.

При применении метотрексата¹ назначают фолиевую кислоту ежедневно вне дня его приема (не ранее 24 часов от момента последнего приема) в дозе 1 мг в сутки;

¹ Назначается off-label на основании решения врачебного консилиума всем пациентам с ЮСС (при отсутствии медицинских противопоказаний).

26.1.2. прочие иммунодепрессивные средства:

азатиоприн², таблетки 50 мг, внутрь.

Расчет дозы у детей – 1–3 мг/кг массы тела в сутки, но не более 200 мг; суточная доза принимается в 2–3 приема; длительность лечения устанавливается индивидуально;

² Назначается off-label на основании решения врачебного консилиума пациентам для лечения индуративного поражения кожи при ЮСС в случае развития нежелательной реакции на метотрексат или неэффективности его использования.

26.1.3. противоопухолевые ЛП:

циклофосфамид, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения, 200 мг.

Циклофосфамид является препаратом выбора для лечения ИЗЛ при ЮСС с учетом исходной тяжести и при очевидном риске прогрессирования (объективные данные, уровень форсированной жизненной емкости легких, данные КТ легких), а также при тяжелом индуративном поражении кожи.

ЛП применяется в дозе 10–15 мг/кг (эквивалентно 400–600 мг/м² поверхности тела – 1 раз в месяц или 200–300 мг/м² поверхности тела – каждые 2 недели) в течение не менее 6 месяцев, при хорошей переносимости циклофосфида длительность терапии составляет 12 месяцев и более до стабилизации интерстициального процесса в легких.

Для медицинской профилактики геморрагического цистита (может развиваться в течение нескольких часов или спустя несколько недель после введения) перед введением ЛП и в течение 72 часов после его применения рекомендуется адекватное потребление жидкости (до 3 л в сутки) и применение средств, подщелачивающих мочу. При появлении первых признаков геморрагического цистита лечение прекращается;

26.1.4. селективные иммунодепрессивные ЛП:

микофеноловая кислота³:

микофеноловая кислота³, таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 180 мг, таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 360 мг, внутрь; назначается из расчета 450 мг/м² поверхности тела 2 раза в сутки;

микофенолата мофетил³, капсулы 250 мг, таблетки, покрытые оболочкой, 500 мг, внутрь; назначается из расчета 600 мг/м² поверхности тела 2 раза в сутки (не более 2 г в сутки);

³ Назначается off-label на основании решения врачебного консилиума для лечения прогрессирующего ИЗЛ и тяжелого индуративного поражения кожи при ЮСС в случае непереносимости или неэффективности циклофосфида, а также в качестве поддерживающей терапии после стабилизации легочного процесса на фоне приема циклофосфида.

26.2. ГК для приема внутрь:

метилпреднизолон, таблетки 4 мг, 8 мг, 16 мг, 32 мг или преднизолон, таблетки 5 мг.

ГК для системного применения назначают ограниченно в связи с высоким риском развития склеродермического почечного криза (далее – СПК): при прогрессирующем диффузном поражении кожи, явных клинических признаках воспалительной активности (серозит, миозит, интерстициальное поражение легких) максимальная доза ГК должна составлять не более 0,3 мг/кг массы тела в сутки по преднизолону, после достижения явного клинического эффекта проводят постепенное снижение дозы до полной отмены при стойкой стабилизации состояния;

26.3. иммуноглобулины:

иммуноглобулин человека нормальный⁴, раствор для инфузий 50 мг/мл, 100 мг/мл.

Доза ЛП – из расчета 0,5–1–2 г/кг массы тела в месяц в течение 6 месяцев;

⁴ Назначается off-label на основании решения врачебного консилиума пациентам с ЮСС при наличии проявлений воспалительной миопатии, резистентной к терапии ГК и метотрексатом.

26.4. неселективный антагонист эндотелиновых рецепторов:

бозентан, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 62,5 мг, 125 мг.

ЛП назначают для лечения ЮСС при рецидивах множественных дигитальных язв, легочной артериальной гипертензии при неэффективности блокаторов кальциевых каналов (амлодипин).

У детей с весом менее 40 кг начальная доза составляет 31,25 мг 2 раза в сутки в течение 4 недель, затем 62,5 мг 2 раза в сутки, у детей с весом более 40 кг начальная доза составляет 62,5 мг 2 раза в сутки в течение 4 недель, после чего дозу увеличивают до 125 мг 2 раза в сутки.

Длительность лечения устанавливается индивидуально; при отмене терапии, чтобы снизить риск клинического ухудшения состояния пациента и предотвратить синдром отмены, дозу бозентана рекомендуется снижать постепенно (уменьшая ее наполовину в течение 3–7 дней), одновременно начиная проведение альтернативной терапии;

26.5. дезагреганты:

дипиридамол, таблетки 25 мг, внутрь; назначается в дозе 5 мг/кг массы тела в сутки в 2–3 приема;

26.6. периферические вазодилататоры:

пентоксифиллин, таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 100 мг; таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой, 400 мг; таблетки ретард, покрытые оболочкой, 600 мг;

пентоксифиллин, раствор для инфузий, 0,8 мг/мл 100 мл; раствор для инфузий, 2 мг/мл 100 мл; концентрат для приготовления раствора для инфузий, 20 мг/мл 5 мл.

ЛП назначают при проявлениях синдрома Рейно и ишемических трофических нарушениях легкой и умеренной степени выраженности.

Раствор для инфузий вводят в стационарных условиях внутривенно капельно из расчета 20 мг на год жизни в сутки в 2 приема в течение 10–14 дней, затем переводят на прием препарата *per os* в той же дозе в течение 6–12 месяцев при хорошей переносимости. После достижения эффекта возможно снижение дозы;

26.7. селективные блокаторы кальциевых каналов с преимущественным влиянием на сосуды:

амлодипин, таблетки 2,5 мг, 5 мг, 10 мг, внутрь; назначают при синдроме Рейно, титрование дозы проводят под контролем субъективной переносимости и уровня артериального давления (далее – АД), не допуская выраженной гипотензии.

Начальная доза ЛП для детей старше 6 лет – 2,5 мг, при хорошей переносимости через 4 недели дозу можно увеличить до 5 мг в сутки; принимается внутрь, независимо от приема пищи 1 раз в сутки длительно под контролем врача;

26.8. средства, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, далее – иАПФ) (назначают пациентам с ЮСС при поражении почек и артериальной гипертензии (АД $\geq$ 95 перцентиля для данного возраста и пола); сочетаются с селективными блокаторами кальциевых каналов; подобная тактика приводит к значимому снижению частоты развития СПК; являются незаменимыми ЛП при СПК):

каптоприл, таблетки 25 мг, 50 мг.

Рекомендованная начальная доза – 0,3 мг/кг массы тела в сутки с титрованием дозы до максимальной 1 мг/кг в сутки, разделенной на 3 приема; снижение АД проводят в течение 2–3 суток, но без выраженных колебаний его уровня; при стабилизации АД перейти на прием иАПФ длительного действия;

лизиноприл, таблетки 5 мг, 10 мг, 20 мг.

Применяется у детей старше 6 лет; рекомендуемая начальная доза составляет 2,5 мг у детей с весом от 20 до 50 кг и 5 мг для пациентов с массой тела более 50 кг; доза должна подбираться индивидуально до максимальной суточной 20 мг; принимается 1 раз в сутки в одно и то же время независимо от приема пищи, длительно, под контролем АД;

эналаприл, таблетки 2,5 мг, 5 мг, 10 мг, 20 мг.

Рекомендованная начальная доза – 0,1 мг/кг массы тела в сутки с титрованием дозы до максимальной 0,4–0,5 мг/кг в сутки, разделенной на 2 приема, принимается независимо от приема пищи, длительно, под контролем АД;

26.9. антагонисты ангиотензина II (назначают для лечения артериальной гипертензии при ЮСС (АД $\geq$ 95 перцентиля для данного пола и возраста)):

лозартан, таблетки, покрытые (пленочной) оболочкой, 12,5 мг, 25 мг, 50 мг, 100 мг; применяется у детей старше 6 лет; для детей, которые могут глотать таблетки и у которых масса тела >20 и <50 кг, рекомендуемая доза составляет 25 мг; в исключительных случаях дозу можно увеличить до максимальной – 50 мг; у пациентов с массой тела >50 кг обычно разовая доза составляет 50 мг; в исключительных случаях дозу можно повысить до максимальной – 100 мг; доза должна быть скорректирована в зависимости от показателей АД; ЛП принимается 1 раз в сутки независимо от приема пищи;

валсартан, таблетки, 80 мг, 160 мг, внутрь; применяется у детей старше 6 лет; начальная доза составляет 40 мг для детей с массой тела <35 кг и 80 мг для детей с массой тела >35 кг; максимальная суточная доза составляет 80 мг для детей с массой тела <35 кг и 160 мг для детей с массой тела >35 кг; доза должна быть скорректирована в зависимости от показателей АД; ЛП принимается 1 раз в сутки независимо от приема пищи;

кандесартан, таблетки 8 мг, 16 мг, 32 мг, внутрь; применяется у детей старше 6 лет; рекомендуемая начальная доза составляет 4 мг в сутки; у пациентов с массой тела <50 кг при неэффективности терапии возможно увеличение суточной дозы до 8 мг; у пациентов с массой тела ≥ 50 кг при неэффективности терапии возможно увеличение суточной дозы до 8 мг и затем, при необходимости, до 16 мг; ЛП принимается 1 раз в сутки независимо от приема пищи;

26.10. ингибиторы протонной помпы или блокаторы H^+/K^+ -АТФазы (назначают для лечения желудочно-пищеводного рефлюкса и для предупреждения язв пищевода и стриктур при ЮСС):

омепразол, капсулы 10 мг, 20 мг, 40 мг; внутрь; детям старше 2 лет с массой тела больше 20 кг назначают 20 мг/сутки (эквивалентно примерно 1 мг/кг/сутки), детям в возрасте от 1 года до 2 лет назначают в дозе 10 мг/сутки; если это необходимо, доза для детей от 1 года до 2 лет может быть увеличена до 20 мг/сутки, для детей старше 2 лет – до 40 мг/сутки;

пантопразол, таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 20 мг, 40 мг, внутрь; применяется в возрасте старше 12 лет в дозе 20–40 мг/сутки;

эзомепразол, таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг, 40 мг, внутрь; применяется в возрасте старше 12 лет в дозе 20–40 мг/сутки;

эзомепразол, порошок лиофилизированный для приготовления раствора для внутривенного введения 40 мг; применяется в случаях стойкого эрозирования или изъязвления слизистой верхнего отдела желудочно-кишечного тракта (далее – ЖКТ) с риском кровотечений в качестве альтернативы пероральной терапии при невозможности ее проведения детям в возрасте от 1 года до 11 лет в дозе 10–20 мг/сутки, в возрасте 12–18 лет – в дозе 20–40 мг/сутки;

26.11. средства для лечения функциональных нарушений ЖКТ, прокинетики:

домперидон, таблетки 10 мг; таблетки, покрытые оболочкой, 10 мг; применяется у детей старше 12 лет или с весом более 35 кг – по 10 мг 3 раза в день в течение 1–2 недель;

метоклопрамид, таблетки 10 мг; у детей с массой тела менее 60 кг рекомендованная доза составляет 0,1–0,15 мг/кг массы тела в сутки до 3 раз в день за 30 минут до приема пищи, у детей с весом более 60 кг ЛП применяют по 10 мг до 3 раз в день; максимальная продолжительность применения ЛП не более 5 дней;

метоклопрамид, раствор для внутривенного и внутримышечного введения, для инъекций, 5 мг/мл 2 мл.

Назначают в дозе из расчета 0,1–0,15 мг/кг до 3 раз в день, максимальная суточная доза 0,5 мг/кг массы тела, максимальная продолжительность терапии составляет 5 дней; инъекционная форма метоклопрамида показана в тех случаях, когда имеются медицинские противопоказания для перорального приема (вводить в стационарных условиях).

ЛП назначают для лечения нарушений моторики ЖКТ при ЮСС под контролем клинических проявлений; комбинация прокинетиков и антисекреторных препаратов улучшает состояние пациентов с рефлюкс-эзофагитом; дозу устанавливают индивидуально в зависимости от возраста пациента и клинической ситуации;

26.12. антиинфекционные средства для системного применения, антибактериальные средства для системного применения (назначают пациентам при неэффективности местного лечения инфицированных дигитальных язв, синдроме мальабсорбции):

амоксциллин/клавулановая кислота, таблетки, покрытые оболочкой, 250 мг/125 мг, 500 мг/125 мг, 875 мг/125 мг, внутрь; детям с массой тела ≥ 40 кг: разовая доза 500/125 мг 3 раза в сутки; детям с массой тела <40 кг: от 20/5 мг на 1 кг массы тела в сутки до 60/15 мг на 1 кг массы тела в сутки; длительность курса – 10 дней, при недостаточной эффективности курс продлевают до 3–4 недель;

цефуроксим, таблетки, покрытые оболочкой 250 мг, 500 мг, внутрь; детям с массой тела до 40 кг назначается из расчета 10–15 мг/кг 2 раза в сутки; длительность курса – 10 дней;

цефтриаксон, порошок 500 и 1000 мг во флаконах, внутримышечно, внутривенно; детям в возрасте старше 12 лет назначают по 1–2 г в сутки, детям в возрасте до 12 лет назначают из расчета 20–80 мг/кг массы тела 1 раз в сутки;

метронидазол, таблетки 250 мг, внутрь; детям назначают из расчета 35–50 мг/кг/сутки, разделенных на 3 приема; длительность курса – 10 дней, при недостаточной эффективности курс продлевают до 3–4 недель;

линкомицин, капсулы 250 мг, внутрь; суточная доза у детей 30–60 мг/кг массы тела, разделенная на 3–4 приема в равных дозах; максимальная суточная доза 1500 мг; продолжительность лечения в зависимости от формы и тяжести заболевания составляет 7–14 дней;

26.13. нестероидные противовоспалительные препараты (далее – НПВП) (применяются для лечения ЮСС с целью контроля болевого синдрома при патологии суставов и при дигитальных язвах, обусловленных синдромом Рейно и ишемическими трофическими нарушениями):

диклофенак, таблетки 25 и 50 мг, внутрь; применяется у детей с возраста 6 лет в дозе 2–3 мг/кг/сутки в 2–3 приема, максимальная суточная доза не должна превышать 150 мг;

диклофенак, суппозитории ректальные 50 мг, 100 мг; применяется у детей с возраста 1 года в дозе 0,5–3 мг/кг/сутки;

напроксен, таблетки 250 мг, 275 мг, 500 мг, 550 мг, внутрь; таблетки 250 мг и 275 мг применяются в возрасте старше 12 лет в дозе 1 таблетка каждые 8–12 часов при сохранении боли, максимальная рекомендованная доза 3 таблетки в сутки; таблетки 500 мг и 550 мг применяются в возрасте старше 16 лет в дозе 1–2 таблетки в сутки;

напроксен, суспензия для перорального применения 5 мл/125 мг; применяется у детей в возрасте от 1 года до 5 лет из расчета 2,5–5 мг/кг/сутки, у детей с 5-летнего возраста из расчета 10 мг/кг/сутки в 2 приема; предпочтительной лекарственной формой является суспензия;

ибупрофен, суспензия для приема внутрь 20 мг/мл; суспензия для приема внутрь 40 мг/мл; применяется у детей с 3 месяцев из расчета 5–10 мг/кг на прием до 30 мг/кг/сутки в 3–4 приема с интервалами между приемами ЛП 6–8 часов;

ибупрофен, таблетки, покрытые оболочкой, 200 мг, 400 мг; капсулы 200 мг, 400 мг; порошок для приготовления раствора для приема внутрь 400 мг; суппозитории ректальные 60 мг; применяется у детей с 6 лет из расчета 30 мг/кг/сутки в 3–4 приема с интервалами между приемами ЛП 6–8 часов;

мелоксикам, таблетки 7,5 мг; таблетки (таблетки, покрытые оболочкой) 15 мг; применяется у детей с возраста 15 лет в дозе 7,5–15 мг/сутки;

нимесулид, таблетки 100 мг, таблетки диспергируемые (растворимые) 100 мг, порошок (гранулы) для приготовления суспензии (раствора) для приема внутрь (для внутреннего применения) 100 мг в пакетах; применяется у детей с возраста 12 лет в дозе 3–5 мг/кг/сутки в 2 приема.

Выбор НПВП, лекарственная форма, длительность применения определяются с учетом оценки выраженности и генеза болевого синдрома, гастроэнтерологического риска, хронической болезни почек, аллергологического анамнеза.

Парентеральное введение НПВП имеет значение для купирования интенсивной острой боли в течение первых суток с последующим переходом на пероральные формы.

ГЛАВА 4

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ

27. Классификационные критерии системной красной волчанки (далее – СКВ) (SLICC, 2012 г.) (шифр по МКБ-10 – M32 Системная красная волчанка) приведены согласно приложению 3.

Обязательным требованием для постановки диагноза является наличие не менее четырех критериев, среди которых должен присутствовать по крайней мере один клинический и один иммунологический, что дает возможность уменьшить частоту

диагностических ошибок. При выявлении антинуклеарного фактора (далее – АНФ) в сочетании с по меньшей мере двумя клиническими или одним клиническим и одним иммунологическим классификационным критериями SLICC 2012 года (приложение 3) пациент должен быть направлен к врачу – детскому кардиоревматологу. В отсутствие аутоантител диагноз СКВ неправомошен.

28. Оценка индекса активности заболевания у детей проводится с использованием индекса активности заболевания – SELENA-SLEDAI согласно приложению 4.

29. Для оценки степени необратимых нарушений в качестве дополнительного метода исследования используется педиатрический индекс повреждения Международной ассоциации по лечению системной красной волчанки / Американской коллегии ревматологов (Ped-SDI, The Pediatric Systemic Lupus International Collaborating Clinics / American College of Rheumatology Damage Index) согласно приложению 5.

SLICC/ACR (Systemic Lupus International Collaborating Clinics / American College of Rheumatology) – SLICC/ACR Damage Index – утвержденный инструмент оценки степени кумулятивного повреждения органов и систем (возникшего как в результате активности СКВ, так и вследствие проводимой терапии с момента начала заболевания), который учитывает стойкие признаки, сохранившиеся более 6 месяцев. В отличие от индекса, используемого у взрослых, педиатрическая версия включает задержку роста (рост ниже третьего квартиля для данного возраста, скорость роста за 6 месяцев ниже третьего квартиля для данного возраста) и задержку полового развития (задержка в развитии двух половых признаков; оценка по Таннеру более чем на 2 SD ниже среднего показателя возрастной нормы).

30. Постановку диагноза СКВ осуществляет врач – детский кардиоревматолог. При первичном обращении пациента к другим врачам-специалистам для подтверждения диагноза пациент направляется к врачу – детскому кардиоревматологу.

31. Для постановки диагноза проводится комплекс мероприятий, включающий:

клиническое обследование пациента (жалобы, анамнез заболевания, анамнез жизни, генеалогический анамнез; медицинский осмотр с проведением общей термометрии, антропометрии, пальпации конечностей, аускультации сердца и легких, подсчетом частоты сердечных сокращений (далее – ЧСС), частоты дыхания (далее – ЧД), измерением АД);

обязательные и дополнительные лабораторные и инструментальные исследования; консультации врачей-специалистов.

32. Обязательные лабораторные и инструментальные исследования, консультации врачей-специалистов при диагностике и медицинском наблюдении пациентов с СКВ в амбулаторных условиях:

ОАК с исследованием СОЭ – при установлении диагноза, при изменении характера течения заболевания (при обострении, при подозрении на развитие осложнений), перед назначением ЛП патогенетической терапии (ГК, иммунодепрессантов, ГИБП) и после их применения, перед каждым снижением дозы ГК, на этапе подбора эффективной дозы ЛП патогенетической терапии и после каждого ее повышения, далее – 1 раз в 3 месяца;

БАК с исследованием уровней АЛТ, АСТ, ЛДГ, общего билирубина, креатинина, мочевины, глюкозы, общего белка, СРБ, холестерина; расчет СКФ – на этапе постановки диагноза, при изменении характера течения заболевания (обострении, подозрении на развитие осложнений), перед каждым снижением дозы ГК, перед назначением ЛП патогенетической терапии и после их применения; на этапе подбора эффективной дозы после каждого ее повышения, далее – 1 раз в 3 месяца;

ОАМ – на этапе постановки диагноза; при изменении характера течения заболевания (обострении, подозрении на развитие волчаночного нефрита (далее – ВН), осложнений); перед назначением ЛП патогенетической терапии и после их применения; на этапе подбора эффективной дозы ЛП патогенетической терапии после каждого ее повышения, далее – 1 раз в 3 месяца;

исследование сыворотки крови на маркеры вирусного гепатита (HBsAg; HBc-core; анти/НСV) – перед назначением ЛП патогенетической терапии;

исследование сыворотки крови на наличие вируса иммунодефицита человека – перед назначением ЛП патогенетической терапии;

кожные туберкулиновые пробы (проба Манту/диаскинтест) – перед назначением препаратов патогенетической терапии (иммунодепрессантов, ГИБП), далее – 1 раз в год при продолжении терапии;

РОГП – 1 раз в 12 месяцев при отсутствии медицинских показаний для СКТ легких;

ЭКГ – 1 раз в 12 месяцев;

ДРА – у пациентов с факторами риска остеопороза;

консультация врача – детского кардиоревматолога – первые 6 месяцев после установления диагноза 1 раз в месяц, затем – 1 раз в 3 месяца до достижения ремиссии, далее – 1 раз в 6 месяцев.

33. Обязательные лабораторные и инструментальные исследования, консультации врачей-специалистов в стационарных условиях:

ОАК с исследованием уровня СОЭ – 1 раз в 7 дней, при верификации диагноза, перед назначением ЛП патогенетической терапии и после их применения, чаще – по медицинским показаниям;

БАК с исследованием уровней АЛТ, АСТ, ЛДГ, общего билирубина, мочевины, креатинина, глюкозы, общего белка, альбумина, общего холестерина, СРБ, расчетом СКФ – 1 раз в 7 дней, при верификации диагноза, перед назначением ЛП патогенетической терапии и после их применения, чаще – по медицинским показаниям;

иммунологическое исследование крови: исследование уровней АНФ, АНА методом иммуноблоттинга – АТ к нативной ДНК (анти-дсДНК), рибонуклеопротеиду (анти-РНП), антигену Смита (анти-Sm), анти-Ro/SS-A и анти-La/SS-B (в совокупности – так называемые «экстрагируемые ядерные антигены») – при установлении диагноза (исследование не дублируется, если было проведено на амбулаторном этапе), при изменении характера течения заболевания и в случае, если с момента предшествующего исследования прошло 12 и более месяцев;

определение активности компонентов комплемента (СН50, С3 и С4) – при установлении диагноза (исследование не дублируется, если было проведено на амбулаторном этапе), при изменении характера течения заболевания и в случае, если с момента предшествующего исследования прошло 12 и более месяцев;

определение концентрации аФЛ: ВА, аКЛ IgG и (или) IgM изотипов, АТ к β 2-ГП I IgG и (или) IgM изотипов – на этапе постановки диагноза; при изменении характера течения заболевания (обострении, подозрении на развитие осложнений) (исследование не дублируется, если было проведено на амбулаторном этапе);

исследование сыворотки крови на маркеры вирусного гепатита (HBsAg; HBc-core; a/HCV) – при постановке диагноза, перед назначением ЛП патогенетической терапии (исследование не дублируется, если было выполнено на амбулаторном этапе);

исследование сыворотки крови на наличие вируса иммунодефицита человека – перед назначением ЛП патогенетической терапии (исследование не дублируется, если было выполнено на амбулаторном этапе);

коагулограмма с определением АЧТВ, ПВ, МНО, ТВ, РФМК, фибриногена – при назначении ГК 1 раз в 10–14 дней;

прокальцитонинный тест при наличии фебрильной лихорадки;

кожные туберкулиновые пробы (реакция Манту/диаскинтест) – перед назначением ГИБП, далее – 1 раз в год в случае продолжения терапии (исследование не дублируется, если было выполнено на амбулаторном этапе);

ОАМ – 1 раз в 7 дней, перед назначением ЛП патогенетической терапии и после их применения, чаще – по медицинским показаниям;

определение суточной протеинурии;

ЭКГ – при установлении диагноза, при изменении характера течения заболевания (при обострении, при подозрении на развитие осложнений);

Эхо-КГ – при установлении диагноза, при изменении характера течения заболевания (при обострении, при подозрении на развитие осложнений) – в отсутствие отрицательной

динамики со стороны сердечно-сосудистой системы (исследование не дублируется, если было выполнено на амбулаторном этапе);

РОГП – если с момента предшествующего исследования прошло не менее 12 месяцев;

КТ легких – при установлении диагноза ИЗЛ, при изменении течения заболевания (при подозрении на прогрессирование ИЗЛ), при мониторинговании эффективности лечения ИЗЛ и если с момента предыдущего исследования прошло 12 и более месяцев;

УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства;

оценка темпов линейного роста всем пациентам, получающим ГК;

консультации врача-офтальмолога – при постановке диагноза, на фоне приема ГК, гидроксихлорохина – 1 раз в год;

консультация врача-детского невролога – при постановке диагноза (при наличии клинических признаков поражения нервной системы).

34. Дополнительные диагностические мероприятия:

БАК: щелочная фосфатаза, мочевая кислота, калий, кальций (общий и ионизированный), КФК, КФК-МВ, тропонин, ферритин, железо;

анализ мочи по Нечипоренко (при наличии изменений в мочевом осадке, выявленных в ОАМ);

микробиологическое исследование мочи на флору и чувствительность к антибиотикам;

прямая проба Кумбса (при отсутствии гемолитической анемии);

исследование уровня 25(ОН) витамина D в сыворотке крови;

исследование уровня паратгормона в сыворотке крови;

пункция костного мозга при подозрении на синдром активации макрофагов;

ХМ-ЭКГ;

УЗИ суставов – при наличии суставного синдрома;

ЭГДС с биопсией слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки – при наличии диспептических явлений и (или) длительном применении ГК и (или) иммунодепрессантов;

спирометрия/спирография – для определения функции внешнего дыхания у пациентов, имеющих признаки поражения органов дыхания (при отсутствии острой инфекции);

ДРА – у пациентов с факторами риска остеопороза, если с момента предыдущего исследования прошло 12 и более месяцев;

нефробиопсия (при наличии медицинских показаний).

35. Морфологическая верификация ВН: с целью диагностики и верификации морфологического класса ВН у пациентов с подтвержденным или вероятным диагнозом СКВ проводится пункционная нефробиопсия.

Медицинские показания к проведению нефробиопсии: пациенты с подтвержденным диагнозом СКВ или подозрением на СКВ, имеющие стойкие изменения в анализах мочи (протеинурия более 0,5 г/сутки, гематурия, цилиндрuria) и (или) стойкое снижение показателя СКФ менее 60 мл/мин при отсутствии других причин и при отсутствии медицинских противопоказаний.

Нефробиопсия выполняется в стационарных условиях в нефрологических или урологических отделениях больничных организаций при наличии медицинских показаний.

Морфологический класс ВН и подсчет гистологических индексов активности и хронизации осуществляет врач-патологоанатом после исследования нефробиоптатов с помощью световой и иммунофлюоресцентной микроскопии.

36. До применения классификационных критериев необходимо исключить другие заболевания и состояния, провести дифференциально-диагностический поиск.

Дифференциальный диагноз СКВ с ювенильным началом проводится с заболеваниями, которые могут протекать с похожей клинической симптоматикой:

инфекционные заболевания (боррелиоз, вирусные гепатиты В и С с внепеченочными проявлениями, туберкулез, иерсиниоз, вирус иммунодефицита человека);

инфекционный эндокардит;
гематологические заболевания (гемолитическая анемия, первичная иммунная тромбоцитопения, наследственные тромбофилии);
лимфопролиферативные заболевания (лимфогранулематоз, лимфома);
другие ревматические заболевания (острая ревматическая лихорадка, первичный антифосфолипидный синдром (далее – АФС), системный ювенильный идиопатический артрит, ЮДМ, узелковый полиартериит, болезнь Шенлейна-Геноха, ЮСС, недифференцированное заболевание соединительной ткани, первичный синдром Шегрена);
лекарственная волчанка/поствакцинальный аутоиммунный синдром;
паранеопластический волчаночноподобный синдром;
заболевания почек;
воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит с системными проявлениями, болезнь Крона).

37. Принцип лечения СКВ с ювенильным началом направлен на достижение ремиссии (или низкой активности) заболевания, а также снижение риска коморбидных заболеваний и предполагает раннее назначение ЛП базисной терапии, частый (как минимум каждые 3 месяца до достижения ремиссии, каждые 6 месяцев после достижения ремиссии) мониторинг клинического состояния пациента и данных лабораторных и инструментальных исследований, изменение схемы лечения при отсутствии достаточного ответа на терапию до достижения цели лечения, медицинское наблюдение в амбулаторных условиях.

38. Лекарственная терапия СКВ:

38.1. ГК:

38.1.1. ГК для приема внутрь (назначаются всем пациентам с СКВ с ювенильным началом при отсутствии медицинских противопоказаний сразу после установления диагноза; доза, режим дозирования, длительность применения, снижение дозы определяют с учетом активности СКВ, течения заболевания, осложнений, системных проявлений):

метилпреднизолон, таблетки, 4 мг; 8 мг; 16 мг, 32 мг или преднизолон, таблетки, 5 мг.

При наличии признаков низкой активности заболевания у пациентов с удовлетворительным общим состоянием, и (или) умеренным кожным и суставным синдромами, и (или) низкими лабораторными показателями, и (или) невыраженными поражениями внутренних органов для индукции ремиссии назначают ГК из расчета 0,25–0,5 мг/кг в сутки по преднизолону на 4–6 недель, затем доза постепенно снижается до поддерживающей 0,1–0,2 мг/кг/сутки.

Максимальная подавляющая доза метилпреднизолона составляет 0,8 мг/кг/сутки, преднизолона – 1 мг/кг/сутки. При высокой степени активности заболевания, кризовых состояниях допустимо назначение более высокой дозы – 1,5 мг/кг/сутки по преднизолону.

Суточную дозу ГК делят на несколько приемов в первой половине дня, причем большая часть суточной дозировки (2/3) должна приходиться на ранние утренние часы.

Максимальную дозу назначают на 6–8 недель, после чего, при хорошем ответе на лечение, начинают ее медленное снижение до индивидуальной поддерживающей 0,1–0,2 мг/кг/сутки.

Доза ГК постепенно снижается на 1/4 от исходной дозы в месяц, в среднем на 1,25–2,5 мг преднизолона или 1–2 мг метилпреднизолона в 7–10–14 дней до достижения поддерживающей дозы; темп снижения зависит от исходной дозы ГК и степени активности заболевания; при наличии коморбидных заболеваний (инфекции, артериальная гипертензия и другие) возможно более быстрое снижение дозы ГК (по 2,5–5 мг преднизолона или 2–4 мг метилпреднизолона).

При развитии обострения СКВ на фоне снижения дозы ГК снижение прекращают, возвращаются к дозе, предшествующей обострению, добавив к ней метилпреднизолон 2–4 мг (преднизолон 2,5–5 мг); возобновляют снижение ГК только после достижения клинико-лабораторной ремиссии;

38.1.2. ГК для парентерального применения: метилпреднизолон, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, 125 мг, 250 мг, 500 мг, 1000 мг.

Системное парентеральное применение ГК (пульс-терапия) рекомендовано при наличии тяжелых резистентных форм, при высокой степени активности заболевания, тяжелых поражениях внутренних органов, центральной нервной системы (далее – ЦНС) из расчета 10–30 мг/кг на 1 введение в течение 3–5 последовательных дней.

Не рекомендуется назначение ГК перорально и (или) внутривенно, и (или) внутрисуставно до завершения полного лабораторно-инструментального обследования, исключения онкологических и онкогематологических заболеваний и установления диагноза СКВ.

При приеме ГК более 3 месяцев назначают препараты кальция и витамина D3 в суточной дозе 500–1000 мг по элементарному кальцию и 200–400 МЕ по витамину D3;

38.2. аминокислотные ЛП:

гидроксихлорохин, таблетки, покрытые оболочкой, 200 мг, внутрь; назначается детям в возрасте старше 6 лет в дозе 100–400 мг в сутки (до 5 мг/кг в сутки) в 1–2 приема длительно под контролем ОАК, БАК (АЛТ, АСТ), ОАМ, контроль у врача-офтальмолога – 1 раз в 6 месяцев.

При отсутствии медицинских противопоказаний ЛП должен назначаться всем пациентам с СКВ с ювенильным началом при низкой активности кожно-суставного варианта заболевания в комбинации с ГК для поддержания ремиссии и предупреждения рецидивов при снижении дозы ГК, а также в сочетании с антиагрегантами для медицинской профилактики тромботических осложнений;

38.3. противоопухолевые ЛП:

циклофосфамид, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения, 200 мг (назначается всем пациентам с СКВ с ювенильным началом при высокой активности заболевания и неэффективности монотерапии препаратами ГК или с целью уменьшения их дозы).

ЛП применяется в дозе 10–15 мг/кг (эквивалентно 400–600 мг/м² поверхности тела – 1 раз в месяц или 200–300 мг/м² поверхности тела – каждые 2 недели) в течение не менее 6 месяцев с дальнейшим увеличением промежутка между инфузиями;

38.4. селективные иммунодепрессивные ЛП (применяют в составе комбинированной терапии с циклоспорином и ГК):

микофеноловая кислота, таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 180 мг, таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 360 мг, внутрь; назначается из расчета 450 мг/м² поверхности тела 2 раза в сутки;

микофенолата мофетил, капсулы 250 мг, таблетки, покрытые оболочкой, 500 мг, внутрь; назначается из расчета 600 мг/м² поверхности тела 2 раза в сутки (не более 2 г в сутки).

ЛП назначается на основании заключения врачебного консилиума пациентам с СКВ с ювенильным началом в следующих случаях:

при невозможности проводить лечение циклофосфамидом в связи с развитием побочных эффектов или при нежелании пациента;

для поддержания ремиссии ВН, индуцированной циклофосфамидом;

для индукции ремиссии и обеспечения стероидсберегающего эффекта при неэффективности циклофосфамида, метотрексата, азатиоприна, циклоспорины;

38.5. иммуносупрессивные ЛП:

метотрексат для приема внутрь: таблетки, покрытые оболочкой, 2,5 мг; 5 мг; 10 мг, внутрь;

метотрексат для парентерального применения: раствор для инъекций 10 мг/мл в преднаполненных шприцах 7,5 мг/0,75 мл, 10 мг/1 мл, 20 мг/2 мл, 15 мг/1,5 мл, 25 мг/2,5 мл; раствор для подкожных инъекций 50 мг/мл в преднаполненных шприцах – 7,5 мг/0,15 мл, 10 мг/0,2 мл, 12,5 мг/0,25 мл, 15 мг/0,3 мл, 17,5 мг/0,35 мл, 20 мг/0,4 мл, 22,5 мг/0,45 мл, 25 мг/0,5 мл.

Терапевтическая доза метотрексата назначается из расчета 10–15 мг/м² площади поверхности тела 1 раз в неделю в фиксированный день; стартовая доза составляет 2,5–5 мг в неделю в один прием с постепенным повышением на 2,5 мг 1 раз в неделю до достижения целевой дозы; парентеральные формы метотрексата назначаются пациентам при недостаточной эффективности или плохой переносимости таблетированной формы.

ЛП рекомендуется пациентам с СКВ с резистентными к терапии преднизолоном кожным и мышечно-суставным синдромами при нетяжелых, непочечных вариантах СКВ для более быстрого достижения ремиссии, а также стероидсберегающего эффекта и поддержания ремиссии в сочетании с преднизолоном.

При применении метотрексата назначают фолиевую кислоту ежедневно вне дня его приема (не ранее 24 часов от момента последнего приема) в дозе 1 мг в сутки;

азатиоприн, таблетки 50 мг, внутрь; назначается пациентам с люпус-нефритом III–V класса в составе комбинированной поддерживающей терапии, пациентам с церебральными, кожными проявлениями СКВ и люпус-нефритом II класса.

Расчет дозы у детей – 1–3 мг/кг массы тела в сутки, но не более 200 мг; суточная доза принимается в 2–3 приема.

Длительность лечения устанавливается индивидуально под контролем ОАК, БАК (АЛТ, АСТ), ОАМ;

циклоsporин, капсулы 25 мг, 50 мг, 100 мг, внутрь; назначается в дозе 2,0–5,0 мг/кг массы тела в сутки, суточная доза делится на 2 приема.

ЛП назначается при стероидрезистентном или рецидивирующем стероидзависимом нефротическом синдроме, обусловленном мембранозным ВН (V класс), при тромбоцитопении, анемии, кожных изменениях, полисерозите, рефрактерном к ГК;

38.6. иммуноглобулины:

иммуноглобулин человека нормальный, раствор для инфузий 50 мг/мл, 100 мг/мл; назначается из расчета 0,5–1–2 г/кг массы тела в месяц в течение 6 месяцев.

Иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения назначают пациентам с СКВ с ювенильным началом при высокой активности заболевания (в составе комплексной терапии), инфекционных осложнениях (в сочетании с антибактериальными препаратами), при тяжелых обострениях, тромбоцитопении, поражении ЦНС, АФС, ИЗЛ, в случае снижения уровня иммуноглобулинов крови с целью коррекции уровня иммуноглобулинов крови и медицинской профилактики развития инфекционных осложнений в условиях развития иммунодефицитного состояния на фоне проведения иммуносупрессивной и (или) генно-инженерной биологической терапии;

38.7. моноклональные антитела к CD20 антигену В-лимфоцитов:

ритуксимаб⁵, концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл 10 мл; концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл 30 мл; концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл 50 мл.

ЛП вводят внутривенно из расчета 375 мг/м² поверхности тела на введение 1 раз в неделю в течение 4 последовательных недель или из расчета 750 мг/м² поверхности тела на введение дважды с интервалом 14 дней. Повторный курс проводят через 22–24 недели после первого введения ЛП при сохраняющейся высокой активности заболевания с учетом инфекционных и неинфекционных осложнений;

⁵ Назначается off-label по решению республиканского врачебного консилиума по назначению биотехнологических лекарственных препаратов пациентам в возрасте до 18 лет с высокой активностью СКВ при неэффективности ГК в сочетании с иммунодепрессантами и развитии на этом фоне геморрагического альвеолита, ВН, поражения ЦНС, катастрофического АФС, тромбоцитопении.

38.8. наряду с основными ЛП патогенетической терапии при медицинских показаниях могут назначаться группы ЛП, оказывающих симптоматическое действие и влияющих на ликвидацию осложнений и коморбидных состояний:

38.8.1. НПВП:

диклофенак, таблетки 25 и 50 мг, внутрь; применяется у детей с возраста 6 лет в дозе 2–3 мг/кг/сутки в 2–3 приема, максимальная суточная доза не должна превышать 150 мг;

диклофенак, суппозитории ректальные 50 мг, 100 мг; применяется у детей с возраста 1 года в дозе 0,5–3 мг/кг/сутки;

напроксен, таблетки 250 мг, 275 мг, 500 мг, 550 мг, внутрь; таблетки 250 мг и 275 мг применяются в возрасте старше 12 лет в дозе 1 таблетка каждые 8–12 часов при сохранении боли, максимальная рекомендованная доза – 3 таблетки в сутки; таблетки 500 мг и 550 мг применяются в возрасте старше 16 лет в дозе 1–2 таблетки в сутки;

напроксен, суспензия для перорального применения 5 мл/125 мг; применяется у детей в возрасте от 1 года до 5 лет из расчета 2,5–5 мг/кг/сутки, у детей с 5-летнего возраста из расчета 10 мг/кг/сутки в 2 приема; предпочтительной лекарственной формой является суспензия;

ибупрофен, суспензия для приема внутрь 20 мг/мл; суспензия для приема внутрь 40 мг/мл; применяется у детей с 3 месяцев из расчета 5–10 мг/кг на прием до 30 мг/кг/сутки в 3–4 приема с интервалами между приемами препарата 6–8 часов;

ибупрофен, таблетки, покрытые оболочкой, 200 мг, 400 мг; капсулы 200 мг, 400 мг; порошок для приготовления раствора для приема внутрь 400 мг; суппозитории ректальные 60 мг; применяется у детей с 6 лет из расчета 30 мг/кг/сутки в 3–4 приема с интервалами между приемами препарата 6–8 часов;

мелоксикам, таблетки 7,5 мг; таблетки (таблетки, покрытые оболочкой) 15 мг; применяется у детей с возраста 15 лет в дозе 7,5–15 мг/сутки;

нимесулид, таблетки 100 мг, таблетки диспергируемые (растворимые) 100 мг, порошок (гранулы) для приготовления суспензии (раствора) для приема внутрь (для внутреннего применения) 100 мг в пакетах; применяется у детей с возраста 12 лет в дозе 3–5 мг/кг/сутки в 2 приема.

Выбор НПВП, лекарственной формы, длительности применения определяется с учетом оценки выраженности и генеза болевого синдрома, гастроэнтерологического риска, хронической болезни почек, аллергологического анамнеза.

У пациентов с неустановленным диагнозом СКВ на этапе обследования рекомендуется назначение только НПВП.

Не рекомендуется проведение монотерапии НПВП длительностью более 1 месяца у всех пациентов.

НПВП для приема внутрь применяют при умеренном и сильном болевом синдроме в минимально эффективных дозах с противовоспалительной и анальгетической целью с учетом коморбидных заболеваний и состояний сроком на 7–14 дней (возможен более длительный прием при сохранении болевого синдрома и воспалительного процесса).

Парентеральное введение НПВП имеет значение для купирования интенсивной острой боли в течение первых суток с последующим переходом на пероральные формы;

38.8.2. ингибиторы протонной помпы, или блокаторы Н+/К+-АТФазы назначают пациентам с факторами риска желудочно-кишечных осложнений на фоне приема НПВП и ГК:

омепразол, капсулы 10 мг, 20 мг, 40 мг; внутрь; детям старше 2 лет с массой тела больше 20 кг назначают 20 мг/сутки (эквивалентно примерно 1 мг/кг/сутки), детям в возрасте от 1 года до 2 лет назначают в дозе 10 мг/сутки; если это необходимо, доза для детей от 1 года до 2 лет может быть увеличена до 20 мг/сутки, для детей старше 2 лет – до 40 мг/сутки;

пантопразол, таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 20 мг, 40 мг, внутрь; применяется в возрасте старше 12 лет в дозе 20–40 мг/сутки;

эзомепразол, таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой 20 мг, 40 мг, внутрь; применяется в возрасте старше 12 лет в дозе 20–40 мг/сутки;

эзомепразол, порошок лиофилизированный для приготовления раствора для внутривенного введения 40 мг.

В случаях стойкого эрозирования или изъязвления слизистой верхнего отдела ЖКТ с риском кровотечений в качестве альтернативы пероральной терапии при невозможности ее проведения детям в возрасте от 1 года до 11 лет применяется в дозе 10–20 мг/сутки, в возрасте 12–18 лет – в дозе 20–40 мг/сутки;

38.9. периферические вазодилататоры:

пентоксифиллин, таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 100 мг; таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой, 400 мг; таблетки ретард, покрытые оболочкой, 600 мг;

пентоксифиллин, раствор для инфузий, 0,8 мг/мл 100 мл; раствор для инфузий, 2 мг/мл 100 мл; концентрат для приготовления раствора для инфузий, 20 мг/мл 5 мл.

ЛП назначают при проявлениях синдрома Рейно и ишемических трофических нарушениях легкой и умеренной степени выраженности.

Раствор для инфузий вводят в стационарных условиях внутривенно капельно из расчета 20 мг на год жизни в сутки в 2 приема в течение 10–14 дней, затем переводят на прием препарата *per os* в той же дозе в течение 6–12 месяцев при хорошей переносимости. После достижения эффекта возможно снижение дозы;

38.10. селективные блокаторы кальциевых каналов с преимущественным влиянием на сосуды:

амлодипин, таблетки 2,5 мг, 5 мг, 10 мг, внутрь; назначают при синдроме Рейно, титрование дозы проводят под контролем субъективной переносимости и уровня АД, не допуская выраженной гипотензии.

Начальная доза ЛП для детей старше 6 лет – 2,5 мг, при хорошей переносимости через 4 недели дозу можно увеличить до 5 мг в сутки; принимается внутрь, независимо от приема пищи 1 раз в сутки длительно под контролем врача;

38.11. средства, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему (иАПФ):

каптоприл, таблетки 25 мг, 50 мг; рекомендованная начальная доза – 0,3 мг/кг массы тела в сутки с титрованием дозы до максимальной 1 мг/кг в сутки, разделенной на 3 приема; снижение АД проводят в течение 2–3 суток, но без выраженных колебаний его уровня; при стабилизации АД перейти на прием иАПФ длительного действия;

лизиноприл, таблетки 5 мг, 10 мг, 20 мг; применяется у детей старше 6 лет; рекомендуемая начальная доза составляет 2,5 мг у детей с весом от 20 до 50 кг и 5 мг для пациентов с массой тела более 50 кг; доза должна подбираться индивидуально до максимальной суточной 20 мг; принимается 1 раз в сутки в одно и то же время независимо от приема пищи, длительно, под контролем АД;

эналаприл, таблетки 2,5 мг, 5 мг, 10 мг, 20 мг; рекомендованная начальная доза – 0,1 мг/кг массы тела в сутки с титрованием дозы до максимальной 0,4–0,5 мг/кг в сутки, разделенной на 2 приема, принимается независимо от приема пищи, длительно, под контролем АД.

ЛП назначают пациентам с СКВ при поражении почек и артериальной гипертензии (АД $\geq$ 95 перцентиля для данного возраста и пола); сочетаются с селективными блокаторами кальциевых каналов;

38.12. антагонисты ангиотензина II (назначают для лечения артериальной гипертензии (АД $\geq$ 95 перцентиля для данного пола и возраста) при СКВ):

лозартан, таблетки, покрытые (пленочной) оболочкой, 12,5 мг, 25 мг, 50 мг, 100 мг; применяется у детей старше 6 лет; для детей, которые могут глотать таблетки и у которых масса тела >20 и <50 кг, рекомендуемая доза составляет 25 мг; в исключительных случаях дозу можно увеличить до максимальной – 50 мг; у пациентов с массой тела >50 кг обычно разовая доза составляет 50 мг; в исключительных случаях дозу можно повысить до максимальной – 100 мг; доза должна быть скорректирована в зависимости от показателей АД; ЛП принимается 1 раз в сутки независимо от приема пищи;

валсартан, таблетки, 80 мг, 160 мг, внутрь; применяется у детей старше 6 лет; начальная доза составляет 40 мг для детей с массой тела <35 кг и 80 мг для детей с массой тела >35 кг; максимальная суточная доза составляет 80 мг для детей с массой тела <35 кг и 160 мг для детей с массой тела >35 кг; доза должна быть скорректирована в зависимости от показателей АД; ЛП принимается 1 раз в сутки независимо от приема пищи;

кандесартан, таблетки 8 мг, 16 мг, 32 мг, внутрь; применяется у детей старше 6 лет; рекомендуемая начальная доза составляет 4 мг в сутки; у пациентов с массой тела <50 кг при неэффективности терапии возможно увеличение суточной дозы до 8 мг; у пациентов

с массой тела ≥ 50 кг при неэффективности терапии возможно увеличение суточной дозы до 8 мг и затем, при необходимости, до 16 мг; ЛП принимается 1 раз в сутки независимо от приема пищи;

38.13. лечение пациентов с СКВ при наличии высокого уровня аФЛ проводится в соответствии с клиническим протоколом «Оказание медицинской помощи пациентам (взрослое и детское население) с антифосфолипидным синдромом», утвержденным постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 9 марта 2023 г. № 40.

39. Экстракорпоральные методы лечения СКВ: плазмаферез (3–5 процедур) – при высокой клинико-лабораторной активности заболевания; тяжелых органических поражениях.

ГЛАВА 5 ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

40. Классификация ювенильного идиопатического артрита (далее – ЮИА) Международной лиги ревматологических ассоциаций (International League of Associations for Rheumatology, ILAR) (шифр по МКБ-10 – M08 Юношеский [ювенильный] артрит: M08.0 Юношеский ревматоидный артрит (ювенильный ревматоидный артрит с ревматоидным фактором или без него); M08.1 Юношеский анкилозирующий спондилит; M08.2 Юношеский артрит с системным началом; M08.3 Юношеский полиартрит (серонегативный); M08.4 Пауциартикулярный юношеский артрит; M08.8 Другие юношеские артриты; M08.9 Юношеский артрит неуточненный), приведена согласно приложению 6.

41. Для оценки степени активности заболевания используют индекс JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score), который существует в трех версиях, в зависимости от числа суставов, оцениваемых в момент исследования – 71, 27 или 10.

Во всех трех версиях врачом-специалистом оценивается заболевание по визуальной аналоговой шкале (далее – ВАШ) (0–10 см), дается общая оценка заболевания по шкале ВАШ (0–10 см) пациентом (родителями), определяются число активных суставов и нормализованный показатель СОЭ, рассчитанный по формуле: $(\text{СОЭ, мм/час} - 20)/10$, при этом, $\text{СОЭ} < 20$ мм/час приравнивается к 0, а $\text{СОЭ} > 120$ мм/час приравнивается к 120. Шкала СОЭ соответствует 0–10.

Индекс JADAS представляет собой сумму перечисленных четырех показателей. Значения индекса могут колебаться в диапазоне от 0 до 101, 57 и 40 (соответственно).

Определение степени активности ЮИА при оценке по индексу JADAS приведена согласно приложению 7.

Интенсивность болевого синдрома определяется по общей оценке пациентом (родителями) состояния здоровья в миллиметрах по 100-миллиметровой ВАШ. 0 мм трактуется как «максимально хорошее состояние здоровья», 100 мм – как «самое плохое состояние, которое только можно представить». Пациенту предлагают разместить линию, перпендикулярно пересекающую ВАШ в той точке, которая соответствует его состоянию на текущий момент. С помощью линейки, измеряется расстояние (мм) между точками – «максимально хорошее состояние здоровья» и «самое плохое состояние, которое только можно представить». На основании распределения баллов применяют классификацию: нет боли (0–4 мм), слабая боль (5–44 мм), умеренная боль (45–74 мм), сильная боль (75–100 мм).

42. При проведении рентгенологического исследования суставов выделяют следующие стадии анатомических изменений (по Штейнброкеру, в модификации):

I – околосуставной остеопороз;

II – остеопороз и сужение суставной щели, могут быть единичные эрозии;

III – признаки предыдущей стадии и множественные эрозии и подвывихи в суставах;

IV – признаки предыдущей стадии и костный анкилоз.

43. При оценке функциональной активности суставов выделяют 4 функциональных класса:

I – функциональная способность суставов полностью сохранена;

II – ограничение функциональной способности суставов без ограничения способности к самообслуживанию;

III – ограничение функциональной способности суставов сопровождается ограничением способности к самообслуживанию;

IV – ребенок себя не обслуживает, нуждается в посторонней помощи, костылях и других приспособлениях.

44. Постановку диагноза ЮИА осуществляет врач – детский кардиоревматолог. При обращении пациента к другим врачам-специалистам для подтверждения диагноза пациент должен быть направлен к врачу – детскому кардиоревматологу.

45. Для постановки диагноза проводится комплекс мероприятий, включающий:

клиническое обследование пациента (жалобы, анамнез заболевания, анамнез жизни, генеалогический анамнез; объективное обследование с оценкой выраженности болевого синдрома по ВАШ и обследование костно-суставной системы пациента с оценкой активности заболевания);

обязательные и дополнительные лабораторные и инструментальные исследования;

консультации врачей-специалистов.

46. Обязательные лабораторные и инструментальные исследования, консультации врачей-специалистов при диагностике и медицинском наблюдении пациентов с ЮИА в амбулаторных условиях:

ОАК с исследованием СОЭ – при установлении диагноза, при изменении характера течения заболевания (при обострении, при подозрении на развитие осложнений), перед назначением ЛП патогенетической терапии (БПВП, иммунодепрессантов, ГИБП) и после их применения, перед каждым снижением дозы ГК, на этапе подбора эффективной дозы ЛП патогенетической терапии и после каждого ее повышения, далее – 1 раз в 3 месяца;

БАК с исследованием уровней АЛТ, АСТ, ЛДГ, общего билирубина, креатинина, мочевины, глюкозы, общего белка, СРБ, РФ, холестерина; расчет СКФ – на этапе постановки диагноза, при изменении характера течения заболевания (обострении, подозрении на развитие осложнений), перед каждым снижением дозы ГК, перед назначением ЛП патогенетической терапии и после их применения; на этапе подбора эффективной дозы после каждого ее повышения, далее – 1 раз в 3 месяца;

исследование сыворотки крови на маркеры вирусного гепатита (HBsAg; HBc-core; анти/НСV) – перед назначением ЛП патогенетической терапии;

исследование сыворотки крови на наличие вируса иммунодефицита человека – перед назначением ЛП патогенетической терапии;

ОАМ – на этапе постановки диагноза; при изменении характера течения заболевания (обострении, подозрении на развитие осложнений); перед назначением ЛП патогенетической терапии и после их применения; на этапе подбора эффективной дозы ЛП патогенетической терапии после каждого ее повышения, далее – 1 раз в 3 месяца;

кожные туберкулиновые пробы (проба Манту/диаскинтест) – перед назначением препаратов патогенетической терапии (иммунодепрессантов, ГИБП), далее – 1 раз в год при продолжении терапии;

РОГП – 1 раз в 12 месяцев (при отсутствии медицинских показаний для СКТ легких);

обзорная рентгенография кистей, стоп и других пораженных суставов, мягких тканей – для подтверждения диагноза, оценки рентгенологической стадии ЮИА, оценки прогрессирования деструкции суставов (в случае, если с момента предшествующего исследования прошло не менее 12 месяцев);

ЭКГ – 1 раз в 12 месяцев и при изменении характера течения заболевания (при обострении, при подозрении на развитие осложнений);

консультация врача – детского кардиоревматолога – первые 6 месяцев после установления диагноза – 1 раз в месяц, затем – 1 раз в 3 месяца до достижения ремиссии заболевания (низкой активности заболевания), далее – 1 раз в 6 месяцев.

47. Обязательные лабораторные и инструментальные исследования в стационарных условиях:

ОАК с исследованием СОЭ – 1 раз в 5–7 дней, при верификации диагноза, перед назначением ЛП патогенетической терапии и после их применения, чаще – по медицинским показаниям;

БАК с исследованием уровней АЛТ, АСТ, ЛДГ, КФК, общего билирубина, мочевины, креатинина, глюкозы, общего белка, СРБ – 1 раз в 5–7 дней; при верификации диагноза, перед назначением ЛП патогенетической терапии и после их применения, чаще – по медицинским показаниям;

иммунологическое исследование крови: исследование уровня РФ, АЦЦП, АНА, при их повышении – иммуноблоттинг – на этапе постановки диагноза; при изменении характера течения заболевания и в случае, если с момента предшествующего исследования прошло не менее 12 месяцев, далее – 1 раз в 12 месяцев;

исследование сыворотки крови на маркеры вирусного гепатита (HBsAg; HBc-core; анти/НСV) – перед назначением ЛП патогенетической терапии (исследование не дублируется, если было выполнено на амбулаторном этапе);

исследование сыворотки крови на наличие вируса иммунодефицита человека – перед назначением ЛП патогенетической терапии (исследование не дублируется, если было выполнено на амбулаторном этапе);

коагулограмма с определением АЧТВ, ПВ, МНО, ТВ, РФМК, фибриногена – на этапе постановки диагноза; при назначении ГК – 1 раз в 10–14 дней;

ОАМ – 1 раз в 5–7 дней; перед назначением ЛП патогенетической терапии и после их применения;

кожные туберкулиновые пробы (проба Манту/диаскинтест) – перед назначением ЛП патогенетической терапии (БПВП, иммунодепрессантов), далее – 1 раз в 12 месяцев при продолжении терапии;

РОГП – в случае, если с момента предшествующего исследования прошло не менее 12 месяцев;

обзорная рентгенография кистей, стоп и других пораженных суставов, мягких тканей – для подтверждения диагноза, оценки рентгенологической стадии ЮИА, оценки прогрессирования деструкции суставов (исследование не дублируется, если было выполнено на амбулаторном этапе);

ЭКГ – при установлении диагноза, при изменении характера течения заболевания (при обострении, при подозрении на развитие осложнений);

Эхо-КГ – при установлении диагноза, при изменении характера течения заболевания (при обострении, при подозрении на развитие осложнений) – в отсутствие отрицательной динамики со стороны сердечно-сосудистой системы (исследование не дублируется, если было выполнено на амбулаторном этапе);

УЗИ суставов;

УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

48. Дополнительные диагностические мероприятия:

БАК с исследованием уровней ферритина, щелочной фосфатазы, мочевой кислоты, КФК-МВ, миоглобина, калия, натрия, кальция, фосфора, железа;

исследование липидного спектра крови – липопротеины высокой плотности (далее – ЛПВП), липопротеины низкой плотности (далее – ЛПНП), триглицериды (далее – ТГ), определение коэффициента атерогенности;

определение аФЛ: ВА, аКЛ, АТ к β 2-ГП I;

иммунофенотипирование периферической крови с целью выявления субпопуляционного состава лимфоцитов (основных) пациентам, часто болеющим вирусными, гнойными бактериальными инфекциями, в том числе, оппортунистическими – перед назначением/коррекцией противоревматической терапии с целью исключения иммунодефицитного состояния;

исследование крови на прокальцитонин;

пункция костного мозга с цитологическим исследованием мазка костного мозга (миелограмма);

определение человеческого лейкоцитарного антигена В 27 (далее – HLA В-27) с помощью метода проточной цитометрии;

исследование уровня 25(ОН) витамина D, ионизированного кальция в сыворотке крови;

исследование уровня паратгормона в сыворотке крови;

определение в сыворотке крови уровней тиреоидных гормонов (тироксин, трийодтиронин, тиреотропный гормон, АТ к тиреопероксидазе);

исследование в сыворотке крови уровней АТ классов IgM, IgG к хламидиям (*Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumonia*), микоплазме (*Mycoplasma pneumonia*), боррелиям (*Borrelia burgdorferi*); парвовирусу (*Parvovirus B19*), вирусу простого герпеса 1 и 2 типов, вирусу Эпштейна-Барр, цитомегаловирусу;

микробиологическое исследование мочи на флору и чувствительность к антибиотикам;

исследование кала на кальпротектин;

исследование синовиальной жидкости с определением клеточного состава жидкости; бактериологическое исследование слизи с миндалин и с задней стенки глотки на аэробные и факультативно анаэробные микроорганизмы;

ХМ-ЭКГ пациентам с аритмией, патологическими изменениями по данным ЭКГ;

СМАД;

МРТ суставов;

СКТ легких;

ЭГДС с биопсией слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки при наличии диспептических явлений и (или) длительном применении ГК и (или) иммунодепрессантов;

рентгенография шейного отдела позвоночника;

МРТ шейного отдела позвоночника;

ДРА – у пациентов с факторами риска остеопороза – 1 раз в 12 месяцев;

исследование функции внешнего дыхания;

консультации других врачей-специалистов по медицинским показаниям.

49. Лекарственная терапия ЮИА:

49.1. стандартные БПВП назначают всем пациентам с установленным диагнозом ЮИА длительно; их эффективность оценивается через 3 месяца непрерывного применения по достижению/недостижению клинико-лабораторной ремиссии или низкой активности заболевания в соответствии с индексом JADAS:

49.1.1. противоопухолевые средства и антиметаболиты:

метотрексат для приема внутрь: таблетки, покрытые оболочкой, 2,5 мг; 5 мг; 10 мг, внутрь;

метотрексат для парентерального применения: раствор для инъекций 10 мг/мл в преднаполненных шприцах 7,5 мг/0,75 мл, 10 мг/1 мл, 20 мг/2 мл, 15 мг/1,5 мл, 25 мг/2,5 мл; раствор для подкожных инъекций 50 мг/мл в преднаполненных шприцах – 7,5 мг/0,15 мл, 10 мг/0,2 мл, 12,5 мг/0,25 мл, 15 мг/0,3 мл, 17,5 мг/0,35 мл, 20 мг/0,4 мл, 22,5 мг/0,45 мл, 25 мг/0,5 мл.

Терапевтическая доза метотрексата назначается из расчета 10–15 мг/м² площади поверхности тела 1 раз в неделю в фиксированный день; стартовая доза составляет 2,5–5 мг в неделю в один прием с постепенным повышением на 2,5 мг 1 раз в неделю до достижения целевой дозы; парентеральные формы метотрексата назначаются пациентам при недостаточной эффективности или плохой переносимости таблетированной формы метотрексата, а также в дебюте лечения ЮИА пациентам с высокой активностью заболевания и прогностически неблагоприятным течением заболевания.

При применении метотрексата назначают фолиевую кислоту ежедневно вне дня его приема (не ранее 24 часов от момента последнего приема) в дозе 1 мг в сутки;

49.1.2. противомикробное и противовоспалительное кишечное средство:

сульфасалазин, таблетки 500 мг, покрытые оболочкой, внутрь; назначается при наличии медицинских противопоказаний для назначения метотрексата;

неэффективности/непереносимости метотрексата; при артрите, ассоциированном с энтезитом и подтвержденным сакроилеитом у детей в возрасте старше 6 лет в дозе 30–50 мг/кг/сутки, разделенная на 4 приема в сутки, длительно; максимальная доза – 2000 мг в сутки; стартовая доза составляет 1/4 от запланированной поддерживающей дозы в сутки с постепенным повышением дозы на 1/4 дозы 1 раз в неделю под контролем ОАК, БАК, ОАМ до достижения поддерживающей дозы;

49.2. ГК назначают пациентам с ЮИА при наличии системных проявлений заболевания, высокой активности заболевания на период до развития эффекта стандартных БПВП при полиартикулярном варианте ЮИА:

49.2.1. ГК для приема внутрь: метилпреднизолон, таблетки 4 мг, 8 мг, 16 мг, 32 мг или преднизолон, таблетки 5 мг.

Доза, режим дозирования, длительность применения, снижение дозы определяются с учетом активности ЮИА, стадии заболевания, коморбидных заболеваний и состояний, наличия системных проявлений ЮИА.

Максимальная подавляющая доза метилпреднизолона составляет 0,8 мг/кг/сутки, преднизолона – 1 мг/кг/сутки.

Суточную дозу ГК делят на несколько приемов в первой половине дня, причем большая часть суточной дозировки (2/3) должна приходиться на ранние утренние часы.

Максимальную дозу назначают на 6–8 недель, после чего при хорошем ответе на лечение, начинают ее медленное снижение до полной отмены. Доза ГК постепенно снижается на 1/4 от исходной дозы в месяц, в среднем на 1,25–2,5 мг преднизолона или 1–2 мг метилпреднизолона в 7–10–14 дней до достижения поддерживающей дозы; темп снижения зависит от исходной дозы ГК и степени активности заболевания; при наличии коморбидных заболеваний (инфекции, артериальная гипертензия, другие) возможно более быстрое снижение дозы ГК (по 2,5–5 мг преднизолона или 2–4 мг метилпреднизолона).

При развитии обострения ЮИА на фоне снижения дозы ГК снижение прекращают, возвращаются на дозу, предшествующую обострению, добавив к ней метилпреднизолон 4 мг (преднизолон 5 мг) с осуществлением коррекции базисной терапии или ее дозы; возобновляют снижение ГК только после достижения клинко-лабораторной ремиссии, на фоне скорректированной схемы БПВП;

49.2.2. ГК для парентерального применения: метилпреднизолон, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, 125 мг, 250 мг, 500 мг, 1000 мг.

Системное парентеральное применение ГК (пульс-терапия) рекомендовано при опасных для жизни системных проявлениях (стойкая фебрильная или гектическая лихорадка и (или) кардит, и (или) пневмонит, и (или) серозит), при наличии тяжелых резистентных форм, при высокой степени активности заболевания из расчета 10–30 мг/кг на 1 введение в течение 3–5 последовательных дней.

Не рекомендуется назначение ГК перорально и (или) внутривенно, и (или) внутрисуставно до завершения полного лабораторно-инструментального обследования, исключения онкологических и онкогематологических заболеваний и установления диагноза ЮИА.

При приеме ГК более 3 месяцев назначают препараты кальция и витамина D3 в суточной дозе 500–1000 мг по элементарному кальцию и 200–400 МЕ по витамину D3;

49.2.3. ГК для внутрисуставного введения – при наличии синовита не чаще 2–3 раз в год в 1 сустав:

бетаметазон, суспензия для инъекций (5 мг + 2 мг/1 мл) 1 мл; внутрисуставно в крупные суставы 1–2 мл; в средние – 0,5–1 мл; в малые – 0,25–0,5 мл;

метилпреднизолон, суспензия 40 мг/1 мл 1 мл внутрисуставно; в большие суставы – 1–2 мл; в средние – 0,5–1 мл; в малые – 0,25–0,5 мл;

49.3. ГИБП (назначают при неэффективности или непереносимости стандартных БПВП по решению республиканского врачебного консилиума по назначению биотехнологических лекарственных препаратов пациентам в возрасте до 18 лет; ГИБП

применяют в комбинации со стандартными БПВП; в случае непереносимости всех БПВП, ГИБП назначаются в виде монотерапии):

49.3.1. моноклональные АТ к фактору некроза опухолей альфа:

адалимумаб, раствор для инъекций в предварительно наполненном шприце, 40 мг/0,8 мл; 100 мг/мл 0,2 мл, 0,4 мл; применяется у детей в возрасте с 2 лет и старше для лечения активного полиартикулярного ЮИА, у которых отсутствовал адекватный ответ на терапию одним или несколькими противоревматическими ЛП, модифицирующими заболевание, а также у детей в возрасте 6 лет и старше для лечения активного энтезит-ассоциированного артрита, у которых отсутствовал адекватный ответ на стандартную терапию или отмечалась ее непереносимость; доза у детей с весом <30 кг составляет 20 мг подкожно 1 раз в 2 недели; у детей с весом ≥ 30 кг – 40 мг подкожно 1 раз в 2 недели;

49.3.2. рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6 (далее – ИЛ-6) из подкласса иммуноглобулинов IgG1:

тоцилизумаб, концентрат для приготовления раствора для инфузий 20 мг/мл 4 мл; 20 мг/мл 10 мл; 20 мг/мл 20 мл.

Дозу ЛП следует рассчитывать при каждом назначении на основании массы тела пациента.

При активном системном ЮИА у детей в возрасте 2 лет и старше с весом <30 кг применяется из расчета дозы 12 мг/кг массы тела, у детей с весом ≥ 30 кг – 8 мг/кг массы тела внутривенно капельно в течение 1 часа 1 раз в 2 недели.

При активном полиартикулярном ЮИА у детей в возрасте 2 лет и старше с весом <30 кг применяется из расчета дозы 10 мг/кг массы тела, у детей с весом ≥ 30 кг – 8 мг/кг массы тела внутривенно капельно в течение 1 часа 1 раз в 4 недели.

Не рекомендуется увеличение дозы более 800 мг на одну инфузию пациентам с массой тела более 100 кг;

тоцилизумаб, раствор для подкожного введения 162 мг/0,9 мл в преднаполненных шприцах.

При активном системном ЮИА у детей в возрасте старше 1 года с весом <30 кг применяется в дозе 162 мг подкожно 1 раз в 2 недели, у детей с весом ≥ 30 кг – 162 мг подкожно 1 раз в 1 неделю.

При активном полиартикулярном ЮИА у детей в возрасте 2 лет и старше с весом <30 кг применяется в дозе 162 мг подкожно 1 раз в 3 недели, у детей с весом ≥ 30 кг – 162 мг подкожно 1 раз в 2 недели;

49.4. НПВП (основное средство лечения всех форм ЮИА; у пациентов с неустановленным диагнозом ЮИА на этапе обследования рекомендуется назначение только НПВП):

диклофенак, таблетки 25 и 50 мг, внутрь; применяется у детей с возраста 6 лет в дозе 2–3 мг/кг/сутки в 2–3 приема, максимальная суточная доза не должна превышать 150 мг;

диклофенак, суппозитории ректальные 50 мг, 100 мг; применяется у детей с возраста 1 года в дозе 0,5–3 мг/кг/сутки;

напроксен, таблетки 250 мг, 275 мг, 500 мг, 550 мг, внутрь; таблетки 250 мг и 275 мг применяются в возрасте старше 12 лет в дозе 1 таблетка каждые 8–12 часов при сохранении боли, максимальная рекомендованная доза 3 таблетки в сутки; таблетки 500 мг и 550 мг применяются в возрасте старше 16 лет в дозе 1–2 таблетки в сутки;

напроксен, суспензия для перорального применения 5 мл/125 мг; применяется у детей в возрасте от 1 года до 5 лет из расчета 2,5–5 мг/кг/сутки, у детей с 5-летнего возраста из расчета 10 мг/кг/сутки в 2 приема; предпочтительной лекарственной формой является суспензия;

ибупрофен, суспензия для приема внутрь 20 мг/мл; суспензия для приема внутрь 40 мг/мл; применяется у детей с 3 месяцев из расчета 5–10 мг/кг на прием до 30 мг/кг/сутки в 3–4 приема с интервалами между приемами ЛП 6–8 часов;

ибупрофен, таблетки, покрытые оболочкой, 200 мг, 400 мг; капсулы 200 мг, 400 мг; порошок для приготовления раствора для приема внутрь 400 мг; суппозитории ректальные 60 мг; применяется у детей с 6 лет из расчета 30 мг/кг/сутки в 3–4 приема с интервалами между приемами ЛП 6–8 часов;

мелоксикам, таблетки 7,5 мг; таблетки (таблетки, покрытые оболочкой) 15 мг; применяется у детей с возраста 15 лет в дозе 7,5–15 мг/сутки;

нимесулид, таблетки 100 мг, таблетки диспергируемые (растворимые) 100 мг, порошок (гранулы) для приготовления суспензии (раствора) для приема внутрь (для внутреннего применения) 100 мг в пакетах; применяется у детей с возраста 12 лет в дозе 3–5 мг/кг/сутки в 2 приема.

Выбор НПВП, лекарственной формы, длительности применения осуществляется с учетом оценки выраженности и генеза болевого синдрома, гастроэнтерологического риска, хронической болезни почек, аллергологического анамнеза;

49.5. иммуноглобулины:

иммуноглобулин человека нормальный, раствор для инфузий 50 мг/мл, 100 мг/мл; назначается из расчета 0,5–1–2 г/кг массы тела в месяц в течение 6 месяцев.

Иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения назначают пациентам с системными и полиартикулярными формами ЮИА при высокой активности заболевания (в составе комплексной терапии), инфекционных осложнениях (в сочетании с антибактериальными препаратами), при тяжелых обострениях, тромбоцитопении, в случае снижения уровня иммуноглобулинов крови с целью коррекции уровня иммуноглобулинов крови и медицинской профилактики развития инфекционных осложнений в условиях развития иммунодефицитного состояния на фоне проведения иммуносупрессивной и (или) генно-инженерной биологической терапии;

49.6. ингибиторы протонной помпы, или блокаторы H⁺/K⁺-АТФазы (назначают пациентам с факторами риска желудочно-кишечных осложнений на фоне приема НПВП и ГК):

омепразол, капсулы 10 мг, 20 мг, 40 мг; внутрь; детям старше 2 лет с массой тела больше 20 кг назначают 20 мг/сутки (эквивалентно примерно 1 мг/кг/сутки), детям в возрасте от 1 года до 2 лет назначают в дозе 10 мг/сутки; если это необходимо, доза для детей от 1 года до 2 лет может быть увеличена до 20 мг/сутки, для детей старше 2 лет – до 40 мг/сутки;

пантопразол, таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 20 мг, 40 мг, внутрь; применяется в возрасте старше 12 лет в дозе 20–40 мг/сутки;

эзомепразол, таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг, 40 мг, внутрь; применяется в возрасте старше 12 лет в дозе 20–40 мг/сутки;

эзомепразол, порошок лиофилизированный для приготовления раствора для внутривенного введения 40 мг; в случаях стойкого эрозирования или изъязвления слизистой верхнего отдела ЖКТ с риском кровотечений в качестве альтернативы пероральной терапии при невозможности ее проведения детям в возрасте от 1 года до 11 лет применяется в дозе 10–20 мг/сутки, в возрасте 12–18 лет – в дозе 20–40 мг/сутки.

ГЛАВА 6 ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ РЕАКТИВНОГО АРТРИТА

50. Реактивные артриты (далее – РеА) (шифр по МКБ-10 – M02 Реактивные артропатии) классифицируют по течению артрита:

острый (до 3 месяцев);

затяжной (3–6 месяцев);

хронический (более 6 месяцев).

51. Диагноз РеА устанавливает врач – детский кардиоревматолог. При первичном обращении к другим врачам-специалистам для подтверждения диагноза пациент должен быть направлен к врачу – детскому кардиоревматологу.

52. Для постановки диагноза проводится комплекс мероприятий, включающий:
клиническое обследование пациента (жалобы, анамнез заболевания, анамнез жизни, генеалогический анамнез; объективное обследование с оценкой выраженности болевого синдрома и обследование костно-суставной системы пациента с оценкой активности заболевания и функциональной способности суставов);

обязательные и дополнительные лабораторные и инструментальные исследования;
консультации врачей-специалистов.

53. Обязательные лабораторные и инструментальные исследования, консультации врачей-специалистов при диагностике и медицинском наблюдении пациентов с РеА в амбулаторных условиях:

ОАК с исследованием СОЭ – при установлении диагноза, при изменении характера течения заболевания (при обострении, при подозрении на развитие осложнений), далее – 1 раз в 3 месяца;

БАК с исследованием уровней АЛТ, АСТ, ЛДГ, общего билирубина, креатинина, мочевины, глюкозы, общего белка, СРБ, РФ, холестерина – на этапе постановки диагноза, при изменении характера течения заболевания (обострении, подозрении на развитие осложнений), далее – 1 раз в 3 месяца;

исследование сыворотки крови на маркеры вирусного гепатита (HBsAg; HBc-core; анти/НСV) – на этапе постановки диагноза;

исследование сыворотки крови на наличие вируса иммунодефицита человека – на этапе постановки диагноза;

ОАМ – на этапе постановки диагноза; при изменении характера течения заболевания (обострении, подозрении на развитие осложнений), далее – 1 раз в 3 месяца;

кожные туберкулиновые пробы (проба Манту/диаскинтест) – на этапе постановки диагноза;

обзорная рентгенография кистей, стоп и других пораженных суставов, мягких тканей – на этапе постановки диагноза;

консультация врача – детского кардиоревматолога – первые 6 месяцев после установления диагноза – 1 раз в месяц, затем – 1 раз в 3 месяца до достижения ремиссии заболевания (низкой активности заболевания), далее – 1 раз в 6 месяцев.

54. Обязательные лабораторные и инструментальные исследования в стационарных условиях:

ОАК с исследованием СОЭ – 1 раз в 7 дней, при верификации диагноза, перед назначением ЛПП патогенетической терапии и после их применения, чаще – по медицинским показаниям;

БАК с исследованием уровней АЛТ, АСТ, ЛДГ, КФК, антистрептолизина О, общего билирубина, мочевины, креатинина, глюкозы, общего белка, СРБ – 1 раз в 7 дней; при верификации диагноза, перед назначением ЛПП патогенетической терапии и после их применения, чаще – по медицинским показаниям;

иммунологическое исследование крови: исследование уровня РФ, АЦЦП, АНА, при их повышении – иммуноблоттинг – на этапе постановки диагноза; при изменении характера течения заболевания;

исследование на маркеры инфекции-триггера: молекулярно-биологическое исследование на хламидии (*Chlamydia trachomatis*) отделяемого из уретры, цервикального канала, полости рта;

исследование в сыворотке крови уровней АТ классов IgM, IgG к хламидиям (*Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumonia*), микоплазме (*Mycoplasma pneumonia*), боррелиям (*Borrelia burgdorferi*); парвовирусу (*Parvovirus B19*), вирусу простого герпеса 1 и 2 типов, вирусу Эпштейна-Барр, цитомегаловирусу;

исследование в сыворотке крови уровня АТ классов IgM, IgG к *Yersinia enterocolitica*, *Salmonella enteritidis*, *Shigella flexneri*;

исследование сыворотки крови на маркеры вирусного гепатита (HBsAg; HBc-core; анти/НСV) – на этапе постановки диагноза (исследование не дублируется, если было выполнено на амбулаторном этапе);

исследование сыворотки крови на наличие вируса иммунодефицита человека – на этапе постановки диагноза (исследование не дублируется, если было выполнено на амбулаторном этапе);

определение HLA В-27 с помощью метода проточной цитометрии;

коагулограмма с определением АЧТВ, ПВ, МНО, ТВ, РФМК, фибриногена – на этапе постановки диагноза;

ОАМ – на этапе постановки диагноза, далее – по медицинским показаниям;

кожные туберкулиновые пробы (проба Манту/диаскинтест) – на этапе постановки диагноза;

обзорная рентгенография кистей, стоп и других пораженных суставов, мягких тканей – на этапе постановки диагноза (исследование не дублируется, если было выполнено на амбулаторном этапе);

УЗИ суставов.

55. Дополнительные диагностические мероприятия:

БАК с исследованием уровней ферритина, щелочной фосфатазы, мочевой кислоты, КФК-МВ, миоглобина, калия, натрия, кальция, фосфора, железа;

исследование липидного спектра крови – ЛПВП, ЛПНП, ТГ, определение коэффициента атерогенности;

определение аФЛ: ВА, аКЛ, АТ к β 2-ГП I;

иммунофенотипирование периферической крови с целью выявления субпопуляционного состава лимфоцитов (основных) пациентам, часто болеющим вирусными, гнойными бактериальными инфекциями, в том числе, оппортунистическими, перед назначением/коррекцией противоревматической терапии с целью исключения иммунодефицитного состояния;

исследование уровня 25(ОН) витамина D, ионизированного кальция в сыворотке крови;

микробиологическое исследование мочи на флору и чувствительность к антибиотикам;

исследование кала на кальпротектин;

исследование синовиальной жидкости с определением клеточного состава жидкости;

бактериологическое исследование слизи с миндалин и с задней стенки глотки на аэробные и факультативно анаэробные микроорганизмы;

ЭКГ – при установлении диагноза, при изменении характера течения заболевания (при обострении, при подозрении на развитие осложнений);

Эхо-КГ – при установлении диагноза, при изменении характера течения заболевания (при обострении, при подозрении на развитие осложнений) – в отсутствие отрицательной динамики со стороны сердечно-сосудистой системы (исследование не дублируется, если было выполнено на амбулаторном этапе);

УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

МРТ суставов;

СКТ легких;

рентгенография позвоночника и крестцово-подвздошных сочленений;

МРТ позвоночника и крестцово-подвздошных сочленений;

консультации других врачей-специалистов по медицинским показаниям.

56. Лекарственная терапия РеА:

56.1. антибактериальная терапия для устранения триггерной инфекции:

56.1.1. макролиды:

азитромицин, таблетки 250 и 500 мг; капсулы 125, 250 и 500 мг; порошок гранулированный для оральной суспензии 200 мг/5 мл, банка 25,4 г; лиофилизат для раствора для инфузий, 500 мг флакон; назначают детям в возрасте старше 1 года в 1-й день из расчета 10 мг на 1 кг массы тела, а в последующие 4 дня – по 5 мг/кг 1 раз в сутки, курс от 3 до 5 суток;

кларитромицин, таблетки 250, 500 мг; порошок для приготовления раствора для инфузий 500 мг флакон; для детей младше 12 лет суточная доза составляет

7,5–15 мг/кг/сутки, применяется внутрь 2 раза в день; для детей старше 12 лет рекомендуемая доза составляет 250 мг, при более тяжелых инфекциях дозу можно увеличить до 500 мг;

спирамицин, таблетки 1,5 млн МЕ и 3,0 млн МЕ, внутрь; 150–300 тыс. МЕ/кг массы тела в сутки, принимают 2–3 раза в день;

56.1.2. тетрациклины:

доксциклин, таблетки (таблетки диспергируемые) 100 мг или капсулы 100 мг 2 раза в сутки внутрь; для детей старше 12 лет максимальная разовая доза 200 мг, суточная доза 200 мг;

56.1.3. антибактериальные ЛП, производные хинолона:

ципрофлоксацин, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг или 500 мг 10–20 мг/кг в сутки, 2 раза в день, максимальная доза – 750 мг в день.

Назначают по 10 дней каждого антибактериального ЛП в течение 1 месяца. Разные группы антибактериальных ЛП назначаются последовательно друг за другом;

56.2. НПВП:

диклофенак, таблетки 25 и 50 мг, внутрь; применяется у детей с возраста 6 лет в дозе 2–3 мг/кг/сутки в 2–3 приема, максимальная суточная доза не должна превышать 150 мг;

диклофенак, суппозитории ректальные 50 мг, 100 мг; применяется у детей с возраста 1 года в дозе 0,5–3 мг/кг/сутки;

напроксен, таблетки 250 мг, 275 мг, 500 мг, 550 мг, внутрь; таблетки 250 мг и 275 мг применяются в возрасте старше 12 лет в дозе 1 таблетка каждые 8–12 часов при сохранении боли, максимальная рекомендованная доза 3 таблетки в сутки; таблетки 500 мг и 550 мг применяются в возрасте старше 16 лет в дозе 1–2 таблетки в сутки;

напроксен, суспензия для перорального применения 5 мл/125 мг; применяется у детей в возрасте от 1 года до 5 лет из расчета 2,5–5 мг/кг/сутки, у детей с 5-летнего возраста из расчета 10 мг/кг/сутки в 2 приема; предпочтительной лекарственной формой является суспензия;

ибупрофен, суспензия для приема внутрь 20 мг/мл; суспензия для приема внутрь 40 мг/мл; применяется у детей с 3 месяцев из расчета 5–10 мг/кг на прием до 30 мг/кг/сутки в 3–4 приема с интервалами между приемами ЛП 6–8 часов;

ибупрофен, таблетки, покрытые оболочкой, 200 мг, 400 мг; капсулы 200 мг, 400 мг; порошок для приготовления раствора для приема внутрь 400 мг; суппозитории ректальные 60 мг; применяется у детей с 6 лет из расчета 30 мг/кг/сутки в 3–4 приема с интервалами между приемами ЛП 6–8 часов;

мелоксикам, таблетки 7,5 мг; таблетки (таблетки, покрытые оболочкой) 15 мг; применяется у детей с возраста 15 лет в дозе 7,5–15 мг/сутки;

нимесулид, таблетки 100 мг, таблетки диспергируемые (растворимые) 100 мг, порошок (гранулы) для приготовления суспензии (раствора) для приема внутрь (для внутреннего применения) 100 мг в пакетах; применяется у детей с возраста 12 лет в дозе 3–5 мг/кг/сутки в 2 приема.

Выбор НПВП, лекарственной формы, длительности применения осуществляется с учетом оценки выраженности и генеза болевого синдрома, гастроэнтерологического риска, хронической болезни почек, аллергологического анамнеза.

При купировании болевого синдрома следует использовать НПВП в виде монотерапии не более 2 месяцев;

56.3. ингибиторы протонной помпы, или блокаторы H⁺/K⁺-АТФазы (назначают пациентам с факторами риска желудочно-кишечных осложнений на фоне приема НПВП):

омепразол, капсулы 10 мг, 20 мг, 40 мг; внутрь; детям старше 2 лет с массой тела больше 20 кг назначают 20 мг/сутки (эквивалентно примерно 1 мг/кг/сутки), детям в возрасте от 1 года до 2 лет назначают в дозе 10 мг/сутки; если это необходимо, доза для детей от 1 года до 2 лет может быть увеличена до 20 мг/сутки, для детей старше 2 лет – до 40 мг/сутки;

пантопразол, таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 20 мг, 40 мг, внутрь; применяется в возрасте старше 12 лет в дозе 20–40 мг/сутки;

эзомеразол, таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг, 40 мг, внутрь; применяется в возрасте старше 12 лет в дозе 20–40 мг/сутки;

эзомеразол, порошок лиофилизированный для приготовления раствора для внутривенного введения, 40 мг; в случаях стойкого эрозирования или изъязвления слизистой верхнего отдела ЖКТ с риском кровотечений в качестве альтернативы пероральной терапии при невозможности ее проведения детям в возрасте от 1 года до 11 лет применяется в дозе 10–20 мг/сутки, в возрасте 12–18 лет – в дозе 20–40 мг/сутки;

56.4. глюкокортикоиды для внутрисуставного введения – при наличии синовита:

бетаметазон, суспензия для инъекций (5 мг + 2 мг/1 мл) 1 мл; внутрисуставно в крупные суставы 1–2 мл; в средние – 0,5–1 мл; в малые – 0,25–0,5 мл;

метилпреднизолон, суспензия 40 мг/1 мл 1 мл; внутрисуставно в большие суставы 1–2 мл; в средние – 0,5–1 мл; в малые – 0,25–0,5 мл;

56.5. иммуносупрессивные ЛП (при тяжелом и торпидном течении заболевания, появлении признаков спондилоартрита, высокой клинической и лабораторной, в том числе, иммунологической активности; с противовоспалительной целью при неэффективности НПВП, после первой внутрисуставной инъекции ГК, при средней или высокой активности заболевания вне зависимости от наличия факторов неблагоприятного прогноза):

сульфасалазин, таблетки 500 мг, покрытые оболочкой, внутрь; назначается у детей в возрасте старше 6 лет в дозе 30–50 мг/кг в сутки, разделенной на четыре приема, длительно; максимальная доза – 2000 мг в сутки; стартовая доза составляет 1/4 от запланированной поддерживающей дозы в сутки с постепенным повышением дозы на 1/4 дозы 1 раз в неделю под контролем ОАК, БАК, ОАМ до достижения поддерживающей дозы.

ГЛАВА 7

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ АНКИЛОЗИРУЮЩЕГО СПОНДИЛИТА

57. Критерии юношеского анкилозирующего спондилита (и (или) спондилоартрита) у детей (далее – ЮАС) (шифр по МКБ-10 – M08.1 Юношеский анкилозирующий спондилит) приведены согласно приложению 8.

58. Диагноз ЮАС устанавливает врач – детский кардиоревматолог. При первичном обращении к другим врачам-специалистам для подтверждения диагноза пациент должен быть направлен к врачу – детскому кардиоревматологу.

59. Для постановки диагноза проводится комплекс мероприятий, включающий:

клиническое обследование пациента (жалобы, анамнез заболевания, анамнез жизни, генеалогический анамнез; объективное обследование с оценкой выраженности болевого синдрома и обследование костно-суставной системы пациента с оценкой активности заболевания и функциональной способности суставов);

обязательные и дополнительные лабораторные и инструментальные исследования; консультации врачей-специалистов.

60. Обязательные лабораторные и инструментальные исследования, консультации врачей-специалистов при диагностике и медицинском наблюдении пациентов с ЮАС в амбулаторных условиях:

ОАК с исследованием СОЭ – при установлении диагноза; при изменении характера течения заболевания (обострение, подозрение на развитие осложнений), далее – 1 раз в 3 месяца;

БАК с исследованием уровней СРБ, общего белка, креатинина, мочевины, глюкозы, АЛТ, АСТ, общего билирубина – на этапе постановки диагноза, при изменении характера течения заболевания (обострение, подозрение на развитие осложнений), далее – 1 раз в 3 месяца;

исследование сыворотки крови на маркеры вирусного гепатита (HBsAg, HBc-core, anti-HCV) – на этапе постановки диагноза;

исследование сыворотки крови на наличие вируса иммунодефицита человека – на этапе постановки диагноза;

кожные туберкулиновые пробы (проба Манту/диаскинтест) – на этапе постановки диагноза;

ОАМ – на этапе постановки диагноза; при изменении характера течения заболевания (обострение, подозрение на развитие осложнений), далее – 1 раз в 3 месяца;

обзорная рентгенография костей таза, поясничного и шейного отделов позвоночника в прямой и боковой проекции, пораженных периферических суставов – на этапе постановки диагноза;

ЭКГ – 1 раз в 12 месяцев; перед госпитализацией в стационар;

консультация врача – детского кардиоревматолога – первые 6 месяцев после установления диагноза – 1 раз в месяц, затем – 1 раз в 3 месяца до достижения ремиссии заболевания (низкой активности заболевания), далее – 1 раз в 6 месяцев.

61. Обязательные лабораторные и инструментальные исследования в стационарных условиях:

ОАК с исследованием СОЭ – 1 раз в 7 дней; при верификации диагноза, перед назначением ЛП патогенетической терапии и после их применения, чаще – по медицинским показаниям;

БАК с исследованием уровней СРБ, общего белка, креатинина, мочевины, глюкозы, АЛТ, АСТ, общего билирубина – 1 раз в 7 дней; при верификации диагноза, перед назначением ЛП патогенетической терапии и после их применения, чаще – по медицинским показаниям;

исследование сыворотки крови на маркеры вирусного гепатита (HBsAg; HBc-core; anti-HCV) – на этапе постановки диагноза (исследование не дублируется, если было выполнено на амбулаторном этапе);

исследование сыворотки крови на наличие вируса иммунодефицита человека – на этапе постановки диагноза (исследование не дублируется, если было выполнено на амбулаторном этапе);

кожные туберкулиновые пробы (проба Манту/диаскинтест) – на этапе постановки диагноза (исследование не дублируется, если было выполнено на амбулаторном этапе);

определение HLA B-27 с помощью метода проточной цитометрии – однократно при постановке диагноза;

коагулограмма с определением АЧТВ, ПВ, МНО, ТВ, РФМК, фибриногена – на этапе постановки диагноза;

ОАМ – на этапе постановки диагноза, далее – по медицинским показаниям;

обзорная рентгенография костей таза, рентгенография поясничного и шейного отделов позвоночника в прямой и боковой проекции, рентгенография пораженных периферических суставов – на этапе постановки диагноза (исследование не дублируется, если было выполнено на амбулаторном этапе);

УЗИ суставов и периартикулярных структур.

62. Дополнительные диагностические мероприятия:

БАК с исследованием уровней ферритина, щелочной фосфатазы, мочевой кислоты, КФК-МВ, миоглобина, калия, натрия, кальция, фосфора, железа;

исследование липидного спектра крови – ЛПВП, ЛПНП, ТГ, определение коэффициента атерогенности;

определение аФЛ: ВА, аКЛ, АТ к β 2-ГП I;

иммунофенотипирование периферической крови с целью выявления субпопуляционного состава лимфоцитов (основных) пациентам, часто болеющим вирусными, гнойными бактериальными инфекциями, в том числе, оппортунистическими, перед назначением/коррекцией противоревматической терапии с целью исключения иммунодефицитного состояния;

иммунологическое исследование крови: исследование уровня РФ, АЦЦП, АНА, при их повышении – иммуноблоттинг – на этапе постановки диагноза; при изменении характера течения;

исследование на маркеры инфекции-триггера: молекулярно-биологическое исследование на хламидии (*Chlamydia trachomatis*) отделяемого из уретры, цервикального канала, полости рта;

исследование в сыворотке крови уровней АТ классов IgM, IgG к хламидиям (*Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumonia*), микоплазме (*Mycoplasma pneumonia*), боррелиям (*Borrelia burgdorferi*); парвовирусу (*Parvovirus B19*), вирусу простого герпеса 1 и 2 типов, вирусу Эпштейна-Барр, цитомегаловирусу;

исследование в сыворотке крови уровня АТ классов IgM, IgG к *Yersinia enterocolitica*, *Salmonella enteritidis*, *Shigella flexneri*;

исследование уровня 25(OH) витамина D, ионизированного кальция в сыворотке крови;

микробиологическое исследование мочи на флору и чувствительность к антибиотикам;

исследование кала на кальпротектин;

исследование синовиальной жидкости с определением клеточного состава жидкости;

бактериологическое исследование слизи с миндалин и с задней стенки глотки на аэробные и факультативно анаэробные микроорганизмы;

ЭКГ – при установлении диагноза, при изменении характера течения заболевания (при обострении, при подозрении на развитие осложнений);

Эхо-КГ – при установлении диагноза, при изменении характера течения заболевания (при обострении, при подозрении на развитие осложнений) – в отсутствие отрицательной динамики со стороны сердечно-сосудистой системы (исследование не дублируется, если было выполнено на амбулаторном этапе);

УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

МРТ суставов;

СКТ легких;

рентгенография позвоночника и крестцово-подвздошных сочленений;

МРТ позвоночника и крестцово-подвздошных сочленений;

консультации других врачей-специалистов по медицинским показаниям.

63. Лекарственная терапия ЮАС:

63.1. НПВП:

диклофенак, таблетки 25 и 50 мг, внутрь; применяется у детей с возраста 6 лет в дозе 2–3 мг/кг/сутки в 2–3 приема, максимальная суточная доза не должна превышать 150 мг;

диклофенак, суппозитории ректальные 50 мг, 100 мг; применяется у детей с возраста 1 года в дозе 0,5–3 мг/кг/сутки;

напроксен, таблетки 250 мг, 275 мг, 500 мг, 550 мг, внутрь; таблетки 250 мг и 275 мг применяются в возрасте старше 12 лет в дозе 1 таблетка каждые 8–12 часов при сохранении боли, максимальная рекомендованная доза 3 таблетки в сутки; таблетки 500 мг и 550 мг применяются в возрасте старше 16 лет в дозе 1–2 таблетки в сутки;

напроксен, суспензия для перорального применения 5 мл/125 мг; применяется у детей в возрасте от 1 года до 5 лет из расчета 2,5–5 мг/кг/сутки, у детей с 5-летнего возраста из расчета 10 мг/кг/сутки в 2 приема; предпочтительной лекарственной формой является суспензия;

ибупрофен, суспензия для приема внутрь 20 мг/мл; суспензия для приема внутрь 40 мг/мл; применяется у детей с 3 месяцев из расчета 5–10 мг/кг на прием до 30 мг/кг/сутки в 3–4 приема с интервалами между приемами ЛП 6–8 часов;

ибупрофен, таблетки, покрытые оболочкой, 200 мг, 400 мг; капсулы 200 мг, 400 мг; порошок для приготовления раствора для приема внутрь 400 мг; суппозитории ректальные 60 мг; применяется у детей с 6 лет из расчета 30 мг/кг/сутки в 3–4 приема с интервалами между приемами ЛП 6–8 часов;

мелоксикам, таблетки 7,5 мг; таблетки (таблетки, покрытые оболочкой) 15 мг; применяется у детей с возраста 15 лет в дозе 7,5–15 мг/сутки;

нимесулид, таблетки 100 мг, таблетки диспергируемые (растворимые) 100 мг, порошок (гранулы) для приготовления суспензии (раствора) для приема внутрь

(для внутреннего применения) 100 мг в пакетах; применяется у детей с возраста 12 лет в дозе 3–5 мг/кг/сутки в 2 приема.

Выбор НПВП, лекарственной формы, длительности применения осуществляется с учетом оценки выраженности и генеза болевого синдрома, гастроэнтерологического риска, хронической болезни почек, аллергологического анамнеза.

При купировании болевого синдрома использовать НПВП в виде монотерапии не более 2 месяцев;

63.2. противоопухолевые средства и антиметаболиты:

метотрексат для приема внутрь: таблетки, покрытые оболочкой, 2,5 мг; 5 мг; 10 мг, внутрь;

метотрексат для парентерального применения: раствор для инъекций 10 мг/мл в преднаполненных шприцах 7,5 мг/0,75 мл, 10 мг/1 мл, 20 мг/2 мл, 15 мг/1,5 мл, 25 мг/2,5 мл; раствор для подкожных инъекций 50 мг/мл в преднаполненных шприцах – 7,5 мг/0,15 мл, 10 мг/0,2 мл, 12,5 мг/0,25 мл, 15 мг/0,3 мл, 17,5 мг/0,35 мл, 20 мг/0,4 мл, 22,5 мг/0,45 мл, 25 мг/0,5 мл.

Терапевтическая доза метотрексата назначается из расчета 10–15 мг/м² площади поверхности тела 1 раз в неделю в фиксированный день; стартовая доза составляет 2,5–5 мг в неделю в один прием с постепенным повышением на 2,5 мг 1 раз в неделю до достижения целевой дозы; парентеральные формы метотрексата назначаются пациентам при недостаточной эффективности или плохой переносимости таблетированной формы, а также в дебюте лечения ЮИА пациентам с высокой активностью заболевания и прогностически неблагоприятным течением.

При применении метотрексата назначают фолиевую кислоту ежедневно вне дня его приема (не ранее 24 часов от момента последнего приема) в дозе 1 мг в сутки;

63.3. противомикробное и противовоспалительное кишечное средство:

сульфасалазин, таблетки 500 мг, покрытые оболочкой, внутрь; назначается при наличии медицинских противопоказаний для назначения метотрексата; неэффективности/непереносимости метотрексата; при артрите, ассоциированном с энтезитом и подтвержденным сакроилеитом у детей в возрасте старше 6 лет в дозе 30–50 мг/кг/сутки, разделенной на 4 приема в сутки, длительно; максимальная доза – 2000 мг в сутки; стартовая доза составляет 1/4 от запланированной поддерживающей дозы в сутки с постепенным повышением дозы на 1/4 дозы 1 раз в неделю под контролем ОАК, БАК, ОАМ до достижения поддерживающей дозы;

63.4. ГК назначают пациентам с ЮАС при наличии высокой активности заболевания на период до развития эффекта стандартных БПВП при полиартикулярном варианте, поражении глаз:

63.4.1. ГК для приема внутрь:

метилпреднизолон, таблетки 4 мг, 8 мг, 16 мг, 32 мг или преднизолон, таблетки 5 мг.

Дозу, режим дозирования, длительность применения, снижение дозы определяют с учетом активности ЮАС, стадии заболевания, коморбидных заболеваний и состояний.

Максимальная подавляющая доза метилпреднизолона составляет 0,8 мг/кг в сутки, преднизолона – 1 мг/кг в сутки.

Суточную дозу ГК делят на несколько приемов в первой половине дня, причем большая часть суточной дозировки (2/3) должна приходиться на ранние утренние часы.

Максимальную дозу назначают на 6–8 недель, после чего, при хорошем ответе на лечение, начинают ее медленное снижение до полной отмены; доза ГК постепенно снижается на 1/4 от исходной дозы в месяц, в среднем на 1,25–2,5 мг преднизолона или 1–2 мг метилпреднизолона в 7–10–14 дней до достижения поддерживающей дозы; темп снижения зависит от исходной дозы ГК и степени активности заболевания; при наличии коморбидных заболеваний (инфекции, артериальная гипертензия и другие) возможно более быстрое снижение дозы ГК (по 2,5–5 мг преднизолона или 2–4 мг метилпреднизолона).

При развитии обострения ЮАС на фоне снижения дозы ГК снижение прекращают, возвращаются на дозу, предшествующую обострению, добавив к ней метилпреднизолон

4 мг (преднизолон 5 мг) с осуществлением коррекции базисной терапии или ее дозы; возобновляют снижение ГК только после достижения клинко-лабораторной ремиссии, на фоне скорректированной схемы БПВП;

ГК для парентерального применения: метилпреднизолон, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, 125 мг, 250 мг, 500 мг, 1000 мг.

Системное парентеральное применение ГК (пульс-терапия) рекомендовано при опасных для жизни системных проявлениях (стойкая фебрильная или гектическая лихорадка и (или) кардит, и (или) пневмонит, и (или) серозит), при наличии тяжелых резистентных форм, при высокой степени активности заболевания из расчета 10–30 мг/кг на 1 введение в течение 3–5 последовательных дней.

Не рекомендуется назначение ГК перорально и (или) внутривенно, и (или) внутрисуставно до завершения полного лабораторно-инструментального обследования, исключения онкологических и онкогематологических заболеваний и установления диагноза ЮАС.

При приеме ГК более 3 месяцев назначают препараты кальция и витамина D3 в суточной дозе 500–1000 мг по элементарному кальцию и 200–400 МЕ по витамину D3;

63.4.2. ГК для внутрисуставного введения – при наличии синовита не чаще 2–3 раз в год в 1 сустав:

бетаметазон, суспензия для инъекций (5 мг + 2 мг/1 мл) 1 мл; внутрисуставно в крупные суставы 1–2 мл; в средние – 0,5–1 мл; в малые – 0,25–0,5 мл;

метилпреднизолон, суспензия 40 мг/1 мл, 1 мл; внутрисуставно – в большие суставы 1–2 мл; в средние – 0,5–1 мл; в малые – 0,25–0,5 мл;

63.5. ГИБП (назначают при неэффективности или непереносимости стандартных БПВП по решению республиканского врачебного консилиума по назначению биотехнологических лекарственных препаратов пациентам в возрасте до 18 лет; ГИБП применяют в комбинации со стандартными БПВП; в случае непереносимости всех БПВП, ГИБП назначаются в виде монотерапии):

63.5.1. моноклональные АТ к фактору некроза опухолей альфа:

адалимумаб, раствор для инъекций в предварительно наполненном шприце, 40 мг/0,8 мл; 100 мг/мл 0,2 мл, 0,4 мл; применяется у детей в возрасте с 2 лет и старше для лечения активного полиартикулярного ЮИА, у которых отсутствовал адекватный ответ на терапию одним или несколькими противоревматическими ЛП, модифицирующими заболевание, а также у детей в возрасте 6 лет и старше для лечения активного энтезит-ассоциированного артрита, у которых отсутствовал адекватный ответ на стандартную терапию или отмечалась ее непереносимость; доза у детей с весом <30 кг составляет 20 мг подкожно 1 раз в 2 недели; у детей с весом ≥30 кг – 40 мг подкожно 1 раз в 2 недели;

63.5.2. рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору ИЛ-6 из подкласса иммуноглобулинов IgG1:

тоцилизумаб, концентрат для приготовления раствора для инфузий 20 мг/мл 4 мл; 20 мг/мл 10 мл; 20 мг/мл 20 мл.

Дозу ЛП следует рассчитывать при каждом назначении на основании массы тела пациента.

При активном системном ЮИА у детей в возрасте 2 лет и старше с весом <30 кг применяется из расчета дозы 12 мг/кг массы тела, у детей с весом ≥30 кг – 8 мг/кг массы тела внутривенно капельно в течение 1 часа 1 раз в 2 недели.

При активном полиартикулярном ЮИА у детей в возрасте 2 лет и старше с весом <30 кг применяется из расчета дозы 10 мг/кг массы тела, у детей с весом ≥30 кг – 8 мг/кг массы тела внутривенно капельно в течение 1 часа 1 раз в 4 недели.

Не рекомендуется увеличение дозы более 800 мг на одну инфузию пациентам с массой тела более 100 кг;

тоцилизумаб, раствор для подкожного введения, 162 мг/0,9 мл в преднаполненных шприцах; при активном системном ЮИА у детей в возрасте старше 1 года с весом <30 кг

применяется в дозе 162 мг подкожно 1 раз в 2 недели, у детей с весом ≥ 30 кг – 162 мг подкожно 1 раз в 1 неделю; при активном полиартикулярном ЮИА у детей в возрасте 2 лет и старше с весом < 30 кг применяется в дозе 162 мг подкожно 1 раз в 3 недели, у детей с весом ≥ 30 кг – 162 мг подкожно 1 раз в 2 недели;

63.6. ингибиторы протонной помпы, или блокаторы H^+/K^+ -АТФазы (назначают пациентам с факторами риска желудочно-кишечных осложнений на фоне приема НПВП и ГК):

омепразол, капсулы 10 мг, 20 мг, 40 мг; внутрь; детям старше 2 лет с массой тела больше 20 кг назначают 20 мг/сутки (эквивалентно примерно 1 мг/кг/сутки), детям в возрасте от 1 года до 2 лет назначают в дозе 10 мг/сутки; если это необходимо, доза для детей от 1 года до 2 лет может быть увеличена до 20 мг/сутки, для детей старше 2 лет – до 40 мг/сутки;

пантопразол, таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 20 мг, 40 мг, внутрь; применяется в возрасте старше 12 лет в дозе 20–40 мг/сутки;

эзомепразол, таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой 20 мг, 40 мг, внутрь; применяется в возрасте старше 12 лет в дозе 20–40 мг/сутки;

эзомепразол, порошок лиофилизированный для приготовления раствора для внутривенного введения 40 мг; в случаях стойкого эрозирования или изъязвления слизистой верхнего отдела ЖКТ с риском кровотечений в качестве альтернативы пероральной терапии при невозможности ее проведения детям в возрасте от 1 года до 11 лет применяется в дозе 10–20 мг/сутки, в возрасте 12–18 лет – в дозе 20–40 мг/сутки.

ГЛАВА 8

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ СИСТЕМНЫХ ВАСКУЛИТОВ

64. Классификация системных васкулитов (далее – СВ) (ЧХСК (согласительная конференция в Чэпел Хилл, США) – СНСС (Chapel Hill Consensus Conference), 2012):

64.1. васкулит крупных сосудов:

артериит Такаясу;

гигантоклеточный артериит;

64.2. васкулит средних сосудов:

узелковый полиартериит;

болезнь Кавасаки;

64.3. васкулит мелких сосудов;

64.4. васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими АТ (АТ к цитоплазме нейтрофилов, далее – АНЦА) (АНЦА-СВ):

микроскопический полиангиит;

гранулематоз с полиангиитом (Вегенера);

эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Черджа-Строс);

64.5. иммунокомплексные васкулиты мелких сосудов:

заболевания, ассоциированные с антителами к базальной мембране клубочков (анти-БМК);

криоглобулинемический васкулит;

IgA-васкулит (Шенлейна-Геноха);

гипокомплементемический уртикарный васкулит (анти-C1q-васкулит);

64.6. переменный васкулит:

болезнь Бехчета;

синдром Когана;

64.7. васкулит единственного органа:

кожный лейкоцитокластический ангиит;

кожный артериит;

первичный васкулит ЦНС;

изолированный аортит;

другие;

64.8. васкулит, ассоциированный с системными заболеваниями:

люпус-васкулит;

ревматоидный васкулит;

васкулит, ассоциированный с саркоидозом;

другие;

64.9. васкулит, ассоциированный с определенной этиологией:

криоглобулинемический васкулит, ассоциированный с вирусом гепатита С (HCV);

васкулит, ассоциированный с вирусом гепатита В (HBV);

аортит, ассоциированный с сифилисом;

лекарственный иммунокомплексный васкулит;

лекарственный АНЦА-ассоциированный васкулит;

паранеопластический васкулит;

другие.

65. Постановку диагноза СВ осуществляет врач – детский кардиоревматолог. При первичном обращении пациента к другим врачам-специалистам для подтверждения диагноза пациент направляется к врачу – детскому кардиоревматологу.

66. Для постановки диагноза проводится комплекс мероприятий, включающий:

клиническое обследование пациента (жалобы, анамнез заболевания, анамнез жизни, генеалогический анамнез; медицинский осмотр с проведением общей термометрии, антропометрии, пальпации конечностей, аускультации сердца и легких, подсчетом ЧСС, ЧД, измерением АД);

обязательные и дополнительные лабораторные и инструментальные исследования; консультации врачей-специалистов.

67. Обязательные лабораторные и инструментальные исследования, консультации врачей-специалистов при диагностике и медицинском наблюдении пациентов с СВ в амбулаторных условиях:

ОАК с исследованием СОЭ – при установлении диагноза, при изменении характера течения заболевания (при обострении, при подозрении на развитие осложнений), перед назначением ЛП патогенетической терапии (ГК, иммунодепрессантов, ГИБП) и после их применения, перед каждым снижением дозы ГК, на этапе подбора эффективной дозы ЛП патогенетической терапии и после каждого ее повышения, далее – 1 раз в 3 месяца;

БАК с исследованием уровней АЛТ, АСТ, ЛДГ, общего билирубина, креатинина, мочевины, глюкозы, общего белка, СРБ, холестерина; расчет СКФ – на этапе постановки диагноза, при изменении характера течения заболевания (обострении, подозрении на развитие осложнений), перед каждым снижением дозы ГК, перед назначением ЛП патогенетической терапии и после их применения; на этапе подбора эффективной дозы ЛП патогенетической терапии после каждого ее повышения, далее – 1 раз в 3 месяца;

ОАМ – на этапе постановки диагноза; при изменении характера течения заболевания (обострении, подозрении на развитие ВН, осложнений); перед назначением ЛП патогенетической терапии и после их применения; на этапе подбора эффективной дозы ЛП патогенетической терапии после каждого ее повышения, далее – 1 раз в 3 месяца;

исследование сыворотки крови на маркеры вирусного гепатита (HBsAg; HBc-core; анти/HCV) – перед назначением ЛП патогенетической терапии;

исследование сыворотки крови на наличие вируса иммунодефицита человека – перед назначением ЛП патогенетической терапии;

кожные туберкулиновые пробы (проба Манту/диаскинтест) – перед назначением препаратов патогенетической терапии (иммунодепрессантов, ГИБП), далее – 1 раз в год при продолжении терапии;

РОГП – 1 раз в 12 месяцев при отсутствии показаний для СКТ легких;

ЭКГ – 1 раз в 12 месяцев;

ДРА – у пациентов с факторами риска остеопороза;

консультация врача – детского кардиоревматолога – первые 6 месяцев после установления диагноза 1 раз в месяц, затем – 1 раз в 3 месяца до достижения ремиссии, далее – 1 раз в 6 месяцев.

68. Обязательные лабораторные и инструментальные исследования, консультации врачей-специалистов в стационарных условиях:

ОАК с исследованием уровня СОЭ – 1 раз в 7 дней, при верификации диагноза, перед назначением ЛП патогенетической терапии и после их применения, чаще – по медицинским показаниям;

БАК с исследованием уровней АЛТ, АСТ, ЛДГ, общего билирубина, мочевины, креатинина, глюкозы, общего белка, альбумина, общего холестерина, СРБ, расчетом СКФ – 1 раз в 7 дней, при верификации диагноза, перед назначением ЛП патогенетической терапии и после их применения, чаще – по медицинским показаниям;

иммунологическое исследование крови: исследование уровней АНЦА, АНФ, АНА методом иммуноблоттинга – при установлении диагноза (исследование не дублируется, если было проведено на амбулаторном этапе), при изменении характера течения заболевания и в случае, если с момента предшествующего исследования прошло 12 и более месяцев;

определение активности компонентов комплемента (СН50, С3 и С4) – при установлении диагноза (исследование не дублируется, если было проведено на амбулаторном этапе), при изменении характера течения заболевания и в случае, если с момента предшествующего исследования прошло 12 и более месяцев;

определение концентрации аФЛ: ВА, аКЛ IgG и (или) IgM изотипов, АТ к β 2-ГП I IgG и (или) IgM изотипов – на этапе постановки диагноза; при изменении характера течения заболевания (обострении, подозрении на развитие осложнений) (исследование не дублируется, если было проведено на амбулаторном этапе);

исследование сыворотки крови на маркеры вирусного гепатита (HBsAg; HBc-core; a/HCV) – при постановке диагноза, перед назначением ЛП патогенетической терапии (исследование не дублируется, если было выполнено на амбулаторном этапе);

исследование сыворотки крови на наличие вируса иммунодефицита человека – перед назначением ЛП патогенетической терапии (исследование не дублируется, если было выполнено на амбулаторном этапе);

коагулограмма с определением АЧТВ, ПВ, МНО, ТВ, РФМК, фибриногена – при назначении ГК 1 раз в 10–14 дней;

прокальцитониновый тест – при наличии фебрильной лихорадки;

кожные туберкулиновые пробы (реакция Манту/диаскинтест) – перед назначением ГИБП, далее – 1 раз в год в случае продолжения терапии (исследование не дублируется, если было выполнено на амбулаторном этапе);

ОАМ – 1 раз в 7 дней, перед назначением ЛП патогенетической терапии и после их применения, чаще – по медицинским показаниям;

определение суточной протеинурии;

ЭКГ – при установлении диагноза, при изменении характера течения заболевания (при обострении, при подозрении на развитие осложнений);

Эхо-КГ – при установлении диагноза, при изменении характера течения заболевания (при обострении, при подозрении на развитие осложнений) – в отсутствие отрицательной динамики со стороны сердечно-сосудистой системы (исследование не дублируется, если было выполнено на амбулаторном этапе);

РОГП – если с момента предшествующего исследования прошло не менее 12 месяцев;

УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства;

консультации врачей-специалистов по медицинским показаниям.

69. Дополнительные диагностические мероприятия:

БАК: щелочная фосфатаза, мочевая кислота, калий, кальций (общий и ионизированный), КФК, КФК-МВ, тропонин, ферритин, железо;

анализ мочи по Нечипоренко (при наличии изменений в мочевом осадке, выявленных в ОАМ);

микробиологическое исследование мочи на флору и чувствительность к антибиотикам;

прямая проба Кумбса (при отсутствии гемолитической анемии);
исследование уровня 25(ОН) витамина D в сыворотке крови;
исследование уровня паратгормона в сыворотке крови;
пункция костного мозга – при подозрении на синдром активации макрофагов;
КТ легких – при установлении диагноза ИЗЛ, при изменении течения заболевания (при подозрении на прогрессирование ИЗЛ), при мониторинговании эффективности лечения ИЗЛ и если с момента предыдущего исследования прошло 12 и более месяцев;
КТ-ангиография или МРТ-ангиография с кардиосинхронизацией;
ХМ-ЭКГ;
СМАД;
УЗИ суставов – при наличии суставного синдрома;
ЭГДС с биопсией слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки – при наличии диспептических явлений и (или) длительном применении ГК и (или) иммунодепрессантов;
спирометрия/спирография – для определения функции внешнего дыхания у пациентов, имеющих признаки поражения органов дыхания (при отсутствии острой инфекции);
ДРА – у пациентов с факторами риска остеопороза, если с момента предыдущего исследования прошло 12 и более месяцев;
нефробиопсия (при наличии медицинских показаний).

70. Принцип лечения СВ у детей – направленность на достижение ремиссии (или низкой активности) заболевания, а также снижение риска коморбидных заболеваний, что предполагает раннее назначение ЛП базисной терапии, частый (как минимум каждые 3 месяца до достижения ремиссии, каждые 6 месяцев после достижения ремиссии) мониторинг клинического состояния пациента и данных лабораторных и инструментальных исследований, изменение схемы лечения при отсутствии достаточного ответа на терапию до достижения цели лечения, последующее медицинское наблюдение.

71. Лекарственная терапия СВ:

71.1. ГК:

71.1.1. ГК для приема внутрь (доза, режим дозирования, длительность применения, снижение дозы определяются с учетом активности СВ, течения заболевания, осложнений, системных проявлений):

метилпреднизолон, таблетки, 4 мг; 8 мг; 16 мг, 32 мг или преднизолон, таблетки, 5 мг.

При наличии признаков низкой активности заболевания у пациентов с удовлетворительным общим состоянием и (или) умеренным кожным и суставным синдромами и (или) низкими лабораторными показателями и (или) невыраженными поражениями внутренних органов для индукции ремиссии назначают ГК из расчета 0,25–0,5 мг/кг в сутки по преднизолону на 4–6 недель, затем доза постепенно снижается до поддерживающей 0,1–0,2 мг/кг в сутки.

Максимальная подавляющая доза метилпреднизолона составляет 0,8 мг/кг в сутки, преднизолона – 1 мг/кг в сутки. При высокой степени активности заболевания, кризовых состояниях допустимо назначение более высокой дозы – 1,5 мг/кг в сутки по преднизолону.

Суточную дозу ГК делят на несколько приемов в первой половине дня, причем большая часть суточной дозировки (2/3) должна приходиться на ранние утренние часы.

Максимальную дозу назначают на 6–8 недель, после чего, при хорошем ответе на лечение, начинают ее медленное снижение до индивидуальной поддерживающей 0,1–0,2 мг/кг в сутки.

Доза ГК постепенно снижается на 1/4 от исходной дозы в месяц, в среднем на 1,25–2,5 мг преднизолона или 1–2 мг метилпреднизолона в 7–10–14 дней до достижения поддерживающей дозы; темп снижения зависит от исходной дозы ГК и степени активности заболевания; при наличии коморбидных заболеваний (инфекции,

артериальная гипертензия, другие) возможно более быстрое снижение дозы ГК (по 2,5–5 мг преднизолона или 2–4 мг метилпреднизолона).

При развитии обострения СВ на фоне снижения дозы ГК снижение прекращают, возвращаются к дозе, предшествующей обострению, добавив к ней метилпреднизолон 2–4 мг (преднизолон 2,5–5 мг); возобновляют снижение ГК только после достижения клинико-лабораторной ремиссии;

71.1.2. ГК для парентерального применения: метилпреднизолон, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, 125 мг, 250 мг, 500 мг, 1000 мг.

Системное парентеральное применение ГК (пульс-терапия) рекомендовано при наличии тяжелых резистентных форм, при высокой степени активности заболевания, тяжелых поражениях внутренних органов, ЦНС из расчета 10–30 мг/кг на 1 введение в течение 3–5 последовательных дней.

Не рекомендуется назначение ГК перорально и (или) внутривенно, и (или) внутрисуставно до завершения полного лабораторно-инструментального обследования, исключения онкологических и онкогематологических заболеваний и установления диагноза СВ.

При приеме ГК более 3 месяцев назначают препараты кальция и витамина D3 в суточной дозе 500–1000 мг по элементарному кальцию и 200–400 МЕ по витамину D3;

71.2. противоопухолевые ЛП:

циклофосфамид, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения, 200 мг; ЛП применяется в дозе 10–15 мг/кг (эквивалентно 400–600 мг/м² поверхности тела – 1 раз в месяц или 200–300 мг/м² поверхности тела – каждые 2 недели) в течение не менее 6 месяцев с дальнейшим увеличением промежутка между инфузиями; назначается всем пациентам с СВ при высокой активности заболевания и неэффективности монотерапии препаратами ГК или с целью уменьшения их дозы;

71.3. селективные иммунодепрессивные ЛП:

микофеноловая кислота, таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 180 мг, таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 360 мг, внутрь; назначается из расчета 450 мг/м² поверхности тела 2 раза в сутки;

микофенолата мофетил, капсулы 250 мг, таблетки, покрытые оболочкой, 500 мг, внутрь; назначается из расчета 600 мг/м² поверхности тела 2 раза в сутки (не более 2 г в сутки).

ЛП применяют в составе комбинированной терапии с циклоспорином и ГК.

ЛП назначается на основании заключения врачебного консилиума пациентам с СВ в следующих случаях:

при невозможности проводить лечение циклофосфамидом в связи с развитием побочных эффектов или при нежелании пациента;

для поддержания ремиссии, индуцированной циклофосфамидом;

для индукции ремиссии и обеспечения стероидсберегающего эффекта при неэффективности циклофосфамида, метотрексата, азатиоприна;

71.4. иммуносупрессивные ЛП:

метотрексат для приема внутрь: таблетки, покрытые оболочкой, 2,5 мг; 5 мг; 10 мг, внутрь;

метотрексат для парентерального применения: раствор для инъекций 10 мг/мл в преднаполненных шприцах 7,5 мг/0,75 мл, 10 мг/1 мл, 20 мг/2 мл, 15 мг/1,5 мл, 25 мг/2,5 мл; раствор для подкожных инъекций 50 мг/мл в преднаполненных шприцах – 7,5 мг/0,15 мл, 10 мг/0,2 мл, 12,5 мг/0,25 мл, 15 мг/0,3 мл, 17,5 мг/0,35 мл, 20 мг/0,4 мл, 22,5 мг/0,45 мл, 25 мг/0,5 мл.

Терапевтическая доза метотрексата назначается из расчета 10–15 мг/м² площади поверхности тела 1 раз в неделю в фиксированный день; стартовая доза составляет 2,5–5 мг в неделю в один прием с постепенным повышением на 2,5 мг 1 раз в неделю до достижения целевой дозы; парентеральные формы метотрексата назначаются пациентам при недостаточной эффективности или плохой переносимости таблетированной формы.

При применении метотрексата назначают фолиевую кислоту ежедневно вне дня его приема (не ранее 24 часов от момента последнего приема) в дозе 1 мг в сутки;

азатиоприн, таблетки 50 мг, внутрь; расчет дозы у детей – 1–3 мг/кг массы тела в сутки, но не более 200 мг; суточная доза принимается в 2–3 приема; длительность лечения устанавливается индивидуально под контролем ОАК, БАК (АЛТ, АСТ), ОАМ;

71.5. иммуноглобулины:

иммуноглобулин человека нормальный, раствор для инфузий 50 мг/мл, 100 мг/мл; назначается из расчета 0,5–1–2 г/кг массы тела в месяц в течение 6 месяцев.

Иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения назначают пациентам с СВ при высокой активности заболевания (в составе комплексной терапии), инфекционных осложнениях (в сочетании с антибактериальными препаратами), при тяжелых обострениях, тромбоцитопении, поражении ЦНС, ИЗЛ, в случае снижения уровня иммуноглобулинов крови с целью коррекции уровня иммуноглобулинов крови и профилактики развития инфекционных осложнений в условиях развития иммунодефицитного состояния на фоне проведения иммуносупрессивной и (или) генно-инженерной биологической терапии;

71.6. моноклональные антитела к CD20 антигену В-лимфоцитов:

ритуксимаб⁶, концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл 10 мл; концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл 30 мл; концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл 50 мл.

ЛП вводят внутривенно из расчета 375 мг/м² поверхности тела на введение 1 раз в неделю в течение 4 последовательных недель или из расчета 750 мг/м² поверхности тела на введение дважды с интервалом 14 дней. Повторный курс проводят через 22–24 недели после первого введения ЛП при сохраняющейся высокой активности заболевания с учетом инфекционных и неинфекционных осложнений;

⁶ Назначается off-label по решению республиканского врачебного консилиума по назначению биотехнологических лекарственных препаратов пациентам в возрасте до 18 лет с высокой активностью СВ при неэффективности ГК в сочетании с иммунодепрессантами.

71.7. наряду с основными ЛП патогенетической терапии при медицинских показаниях могут назначаться группы ЛП, оказывающих симптоматическое действие и влияющих на ликвидацию осложнений и коморбидных состояний:

НПВП (у пациентов с неустановленным диагнозом СВ на этапе обследования рекомендуется назначение только НПВП):

диклофенак, таблетки 25 и 50 мг, внутрь; применяется у детей с возраста 6 лет в дозе 2–3 мг/кг/сутки в 2–3 приема, максимальная суточная доза не должна превышать 150 мг;

диклофенак, суппозитории ректальные 50 мг, 100 мг; применяется у детей с возраста 1 года в дозе 0,5–3 мг/кг/сутки;

напроксен, таблетки 250 мг, 275 мг, 500 мг, 550 мг, внутрь; таблетки 250 мг и 275 мг применяются в возрасте старше 12 лет в дозе 1 таблетка каждые 8–12 часов при сохранении боли, максимальная рекомендованная доза – 3 таблетки в сутки; таблетки 500 мг и 550 мг применяются в возрасте старше 16 лет в количестве 1–2 таблетки в сутки;

напроксен, суспензия для перорального применения 5 мл/125 мг; применяется у детей в возрасте от 1 года до 5 лет из расчета 2,5–5 мг/кг/сутки, у детей с 5-летнего возраста из расчета 10 мг/кг/сутки в 2 приема; предпочтительной лекарственной формой является суспензия;

ибупрофен, суспензия для приема внутрь 20 мг/мл; суспензия для приема внутрь 40 мг/мл; применяется у детей с 3 месяцев из расчета 5–10 мг/кг на прием до 30 мг/кг/сутки в 3–4 приема с интервалами между приемами ЛП 6–8 часов;

ибупрофен, таблетки, покрытые оболочкой, 200 мг, 400 мг; капсулы 200 мг, 400 мг; порошок для приготовления раствора для приема внутрь 400 мг; суппозитории ректальные 60 мг; применяется у детей с 6 лет из расчета 30 мг/кг/сутки в 3–4 приема с интервалами между приемами ЛП 6–8 часов;

мелоксикам, таблетки 7,5 мг; таблетки (таблетки, покрытые оболочкой) 15 мг; применяется у детей с возраста 15 лет в дозе 7,5–15 мг/сутки;

нимесулид, таблетки 100 мг, таблетки диспергируемые (растворимые) 100 мг, порошок (гранулы) для приготовления суспензии (раствора) для приема внутрь (для внутреннего применения) 100 мг в пакетах; применяется у детей с возраста 12 лет в дозе 3–5 мг/кг/сутки в 2 приема.

Выбор НПВП, лекарственной формы, длительности применения осуществляется с учетом оценки выраженности и генеза болевого синдрома, гастроэнтерологического риска, хронической болезни почек, аллергологического анамнеза.

НПВП для приема внутрь применяют при умеренном и сильном болевом синдроме в минимально эффективных дозах с противовоспалительной и анальгетической целью с учетом коморбидных заболеваний и состояний сроком 7–14 дней (возможен более длительный прием при сохранении болевого синдрома и воспалительного процесса); не рекомендуется проведение монотерапии НПВП длительностью более 1 месяца у всех пациентов.

Парентеральное введение НПВП имеет значение для купирования интенсивной острой боли в течение первых суток с последующим переходом на пероральные формы;

71.8. ингибиторы протонной помпы, или блокаторы H^+/K^+-ATP азы (назначают пациентам с факторами риска желудочно-кишечных осложнений на фоне приема НПВП и ГК):

омепразол, капсулы 10 мг, 20 мг, 40 мг; внутрь; детям старше 2 лет с массой тела больше 20 кг назначают 20 мг/сутки (эквивалентно примерно 1 мг/кг/сутки), детям в возрасте от 1 года до 2 лет назначают в дозе 10 мг/сутки; если это необходимо, доза для детей от 1 года до 2 лет может быть увеличена до 20 мг/сутки, для детей старше 2 лет – до 40 мг/сутки;

пантопразол, таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 20 мг, 40 мг, внутрь; применяется в возрасте старше 12 лет в дозе 20–40 мг/сутки;

эзомепразол, таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой 20 мг, 40 мг, внутрь; применяется в возрасте старше 12 лет в дозе 20–40 мг/сутки;

эзомепразол, порошок лиофилизированный для приготовления раствора для внутривенного введения 40 мг; в случаях стойкого эрозирования или изъязвления слизистой верхнего отдела ЖКТ с риском кровотечений в качестве альтернативы пероральной терапии при невозможности ее проведения детям в возрасте от 1 года до 11 лет применяется в дозе 10–20 мг/сутки, в возрасте 12–18 лет – в дозе 20–40 мг/сутки;

71.9. периферические вазодилататоры:

пентоксифиллин, таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 100 мг; таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой, 400 мг; таблетки ретард, покрытые оболочкой, 600 мг;

пентоксифиллин, раствор для инфузий, 0,8 мг/мл 100 мл; раствор для инфузий, 2 мг/мл 100 мл; концентрат для приготовления раствора для инфузий, 20 мг/мл 5 мл.

ЛП назначают при проявлениях синдрома Рейно и ишемических трофических нарушениях легкой и умеренной степени выраженности. Раствор для инфузий вводят в стационарных условиях внутривенно капельно из расчета 20 мг на год жизни в сутки в 2 приема в течение 10–14 дней, затем переводят на прием препарата per os в той же дозе в течение 6–12 месяцев при хорошей переносимости. После достижения эффекта возможно снижение дозы;

71.10. селективные блокаторы кальциевых каналов с преимущественным влиянием на сосуды:

амлодипин, таблетки 2,5 мг, 5 мг, 10 мг, внутрь; назначают при синдроме Рейно, титрование дозы проводят под контролем субъективной переносимости и уровня АД, не допуская выраженной гипотензии; начальная доза ЛП для детей старше 6 лет – 2,5 мг, при хорошей переносимости через 4 недели дозу можно увеличить до 5 мг в сутки; принимается внутрь, независимо от приема пищи 1 раз в сутки длительно под контролем врача;

71.11. средства, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему (иАПФ):

каптоприл, таблетки 25 мг, 50 мг; рекомендованная начальная доза – 0,3 мг/кг массы тела в сутки с титрованием дозы до максимальной 1 мг/кг в сутки, разделенной на 3 приема; снижение АД проводят в течение 2–3 суток, но без выраженных колебаний его уровня; при стабилизации АД перейти на прием иАПФ длительного действия;

лизиноприл, таблетки 5 мг, 10 мг, 20 мг; применяется у детей старше 6 лет; рекомендуемая начальная доза составляет 2,5 мг у детей с весом от 20 до 50 кг и 5 мг для пациентов с массой тела более 50 кг; доза должна подбираться индивидуально до максимальной суточной 20 мг; принимается 1 раз в сутки в одно и то же время независимо от приема пищи, длительно, под контролем АД;

эналаприл, таблетки 2,5 мг, 5 мг, 10 мг, 20 мг; рекомендованная начальная доза – 0,1 мг/кг массы тела в сутки с титрованием дозы до максимальной 0,4–0,5 мг/кг в сутки, разделенной на 2 приема, принимается независимо от приема пищи, длительно, под контролем АД.

ЛП назначают пациентам с СВ при поражении почек и артериальной гипертензии (АД ≥ 95 перцентиля для данного возраста и пола); сочетаются с селективными блокаторами кальциевых каналов;

71.12. антагонисты ангиотензина II (назначают для лечения артериальной гипертензии при СВ (АД ≥ 95 перцентиля для данного пола и возраста)):

лозартан, таблетки, покрытые (пленочной) оболочкой, 12,5 мг, 25 мг, 50 мг, 100 мг; применяется у детей старше 6 лет; для детей, которые могут глотать таблетки и у которых масса тела >20 и <50 кг, рекомендуемая доза составляет 25 мг; в исключительных случаях дозу можно увеличить до максимальной – 50 мг; у пациентов с массой тела >50 кг обычно разовая доза составляет 50 мг; в исключительных случаях дозу можно повысить до максимальной – 100 мг; доза должна быть скорректирована в зависимости от показателей АД; ЛП принимается 1 раз в сутки независимо от приема пищи;

валсартан, таблетки, 80 мг, 160 мг, внутрь; применяется у детей старше 6 лет; начальная доза составляет 40 мг для детей с массой тела <35 кг и 80 мг для детей с массой тела >35 кг; максимальная суточная доза составляет 80 мг для детей с массой тела <35 кг и 160 мг для детей с массой тела >35 кг; доза должна быть скорректирована в зависимости от показателей АД; ЛП принимается 1 раз в сутки независимо от приема пищи;

кандесартан, таблетки 8 мг, 16 мг, 32 мг, внутрь; применяется у детей старше 6 лет; рекомендуемая начальная доза составляет 4 мг в сутки; у пациентов с массой тела <50 кг при неэффективности терапии возможно увеличение суточной дозы до 8 мг; у пациентов с массой тела ≥ 50 кг при неэффективности терапии возможно увеличение суточной дозы до 8 мг и затем, при необходимости, до 16 мг; ЛП принимается 1 раз в сутки независимо от приема пищи.

72. Экстракорпоральные методы лечения СВ: плазмаферез (3–5 процедур) – при высокой клиничко-лабораторной активности заболевания; тяжелых органических поражениях.

Приложение 1
к клиническому протоколу
«Диагностика и лечение
пациентов (детское население)
с иммуновоспалительными
ревматическими заболеваниями»

Диагностические критерии ЮСС⁷ (F.Zulian и соавт., 2007)

№ п/п	Критерии	
1	Большой критерий	Проксимальная склеродермия/индурация кожи
2	Малые критерии	
2.1	Кожные проявления	Склеродактилия

2.2	Периферические сосуды	
2.2.1	Периферические сосуды	Синдром Рейно
2.2.2		Типичные изменения при капилляроскопии
2.2.3		Дигитальные язвы
2.3	Поражение ЖКТ	
2.3.1	Поражение ЖКТ	Дисфагия
2.3.2		Гастроэзофагеальный рефлюкс
2.4	Поражение сердца	
2.4.1	Поражение сердца	Аритмии
2.4.2		Сердечная недостаточность
2.5	Поражение почек	
2.5.1	Поражение почек	Острый склеродермический криз
2.5.2		Впервые развившаяся артериальная гипертензия
2.6	Поражение легких	
2.6.1	Поражение легких	Легочный фиброз (КТ высокого разрешения/рентгенография)
2.6.2		Снижение диффузионной способности легких <80 %
2.6.3		Легочная гипертензия
2.7	Неврологические	
2.7.1	Неврологические	Нейропатия
2.7.2		Синдром запястного канала
2.8	Костно-мышечная система	
2.8.1	Костно-мышечная система	Крепитация сухожилий
2.8.2		Артрит
2.8.3		Миозит
2.9	Лабораторные маркеры	
2.9.1	Лабораторные маркеры	Антиядерные антитела
2.9.2		Специфичные для СС аутоантитела (антицентромерные, анти-Scl-70, антитела к фибриллярину, анти-PM-Scl; антифибриллиновые, или антитела к РНК-полимеразе I и III)

⁷ Для установления диагноза ЮСС у пациента в возрасте младше 16 лет необходимо сочетание большого критерия (проксимальной склеродермы) и, как минимум, 2 из 20 малых критериев.

Приложение 2
к клиническому протоколу
«Диагностика и лечение
пациентов (детское население)
с иммуновоспалительными
ревматическими заболеваниями»

Классификация ювенильной локализованной склеродермии (R.M.Laxer, F.Zulian, 2006)

№ п/п	Тип	Подтип	Характеристика
1	Ограниченная форма		
1.1	Ограниченная форма	Ограниченная поверхностная склеродермия	Округлые, овальные участки индурации кожи, ограниченные эпидермисом и дермой. Часто с измененной пигментацией и фиолетовым эритематозным венчиком. Моно- или мультифокальные. Туловище поражается чаще, чем конечности
1.2		Ограниченная глубокая склеродермия	Округлые, овальные участки глубокой индурации кожи с поражением подкожной клетчатки вплоть до фасции и мышц. Иногда поражение в дебюте ограничено подкожной клетчаткой без изменений кожи

2	Линейная форма		
2.1	Линейная форма	Склеродермия туловища и конечностей	Линейная индурация, поражающая кожу, подкожную клетчатку, иногда подлежащие мышцы и кости конечностей или туловища
2.2		Склеродермия головы, тип «удар саблей» (en coup de sabre)	Линейная индурация кожи лица и (или) волосистой части головы, иногда с вовлечением мышц и костей
2.3		Прогрессирующая гемиатрофия лица (синдром Парри-Ромберга)	Минус-ткань на одной части лица с вовлечением дермы, подкожной клетчатки, мышц и костей. При этом, эпидермис не поражен и мобилен
3	Генерализованная форма	Отсутствует	>4 очагов индурации кожи размерами >3 см, как минимум, в двух анатомических областях. Возможно слияние очагов в развитии
4	Пансклеротическая форма	Отсутствует	Ограниченное поражение конечности с вовлечением кожи, подкожной клетчатки, мышц и костей. Очаги могут быть на других участках, но без органного вовлечения. Редкая и самая тяжелая форма
5	Смешанная форма	Отсутствует	Комбинация >2 пунктов 1–4 настоящего приложения подтипов локализованной склеродермии, часто линейной и ограниченной, линейной и генерализованной

Приложение 3
к клиническому протоколу
«Диагностика и лечение
пациентов (детское население)
с иммуновоспалительными
ревматическими заболеваниями»

Классификационные критерии СКВ (SLICC, 2012 г.)

№ п/п	Классификационные критерии
1	Клинические критерии
1.1	Острое, активное поражение кожи:
	☐ Сыпь на скулах (не учитываются дискоидные высыпания)
	☐ Буллезные высыпания
	☐ Токсический эпидермальный некроз как вариант СКВ
	☐ Макулопапулезная сыпь
	☐ Фотосенсибилизация: кожная сыпь, возникающая в результате реакции на солнечный свет
	☐ Или подострая кожная волчанка (неиндурированные псориазоформные и (или) круговые полициклические повреждения, которые проходят без образования рубцов, но с возможной поствоспалительной депигментацией или телеангиоэктазиями)
1.2	Хроническая кожная волчанка:
	☐ Классическая дискоидная сыпь
	☐ Локализованная (выше шеи)
	☐ Генерализованная (выше и ниже шеи)
	☐ Гипертрофические (бородавчатые) поражения кожи
	☐ Панникулит
	☐ Поражение слизистых
	☐ Отечные эритематозные бляшки на туловище
	☐ Капилляриты (красная волчанка обморожения, Гатчинсона, проявляющаяся поражением кончиков пальцев, ушных раковин, пяточных и икроножных областей)
	☐ Дискоидная красная волчанка по типу красного плоского лишая или overlap

1.3	Язвы слизистых (в отсутствие следующих причин: васкулит, болезнь Бехчета, инфекция вирусом герпеса, воспалительные заболевания кишечника, реактивный артрит и употребление кислых пищевых продуктов):
	☐ Полости рта
	☐ неба
	☐ щек
	☐ языка
	☐ Носовой полости
1.4	Нерубцовая алопеция
1.5	Артрит
1.6	Серозит:
	☐ Плеврит или плевральный выпот, или шум трения плевры
	☐ Перикардит или перикардиальный выпот, или шум трения перикарда, или электрокардиографические признаки перикардита
1.7	Поражение почек
1.8	Нейропсихические поражения:
	☐ Эпилептический приступ
	☐ Психоз
	☐ Моно/полиневрит
	☐ Миелит
	☐ Патология черепно-мозговых нервов/периферическая нейропатия
	☐ Острое нарушение сознания
1.9	Гемолитическая анемия:
1.10	☐ Лейкопения ($<4,0 \times 10^9/\text{л}$ по крайней мере один раз)
	☐ Или лимфопения ($<1,0 \times 10^9/\text{л}$ по крайней мере один раз)
1.11	Тромбоцитопения ($<100 \times 10^9/\text{л}$ по крайней мере один раз)
2	Иммунологические критерии
2.1	ANA выше уровня диапазона референс-лаборатории
2.2	Anti-dsDNA выше уровня диапазона референс-лаборатории (или >2 -кратного увеличения методом ELISA)
2.3	Anti-Sm наличие антител к ядерному антигену Sm
2.4	АФЛ положительные, определенные любым из следующих способов:
	☐ Положительный ВА
	☐ Средний или высокий титр антител к кардиолипину (IgA, IgG или IgM)
	☐ Положительный результат теста на анти- $\beta 2$ -гликопротеин I (IgA, IgG или IgM)
2.5	Низкий комплемент
	Низкий C3
	Низкий C4
	Низкий CH50
2.6	Положительная реакция Кумбса при отсутствии гемолитической анемии

Приложение 4
к клиническому протоколу
«Диагностика и лечение
пациентов (детское население)
с иммуновоспалительными
ревматическими заболеваниями»

Оценка индекса активности заболевания при системной красной волчанке (SELENA-SLEDAI)

№ п/п	Значение	Наличие ⁸	Признак	Определение
1	8	☐	Судороги	Недавнее развитие (последние 28 дней). Исключая метаболические, инфекционные, медикаментозные причины или имеющееся необратимое поражение ЦНС

2	8	☐	Психоз	Нарушение способности к нормальной деятельности по причине тяжелых изменений восприятия реальности. Включает галлюцинации, нарушения концентрации, выраженные нарушения взаимосвязей, обеднение содержания мыслей, выраженное алогичное мышление, аномальное, дезорганизованное или кататоническое поведение. Исключая уремию и медикаментозные причины
3	8	☐	Органический мозговой синдром	Изменение психической функции с нарушением мышления, памяти или других интеллектуальных функций с быстрым развитием и меняющейся клинической картиной. Включает спутанность сознания со снижением способности к фокусированию или невозможностью удержания внимания на окружающем и, как минимум, два из следующих признаков: нарушение восприятия, расстройство речи, бессонница или дневная сонливость, повышение или снижение психомоторной активности. Исключая метаболические, инфекционные или медикаментозные причины
4	8	☐	Нарушения зрения	Изменения сетчатки при СКВ, включая цитоидные тела, кровоизлияния в сетчатку, серозный экссудат или кровоизлияния хориона или зрительного нерва. Исключая артериальную гипертензию, инфекционные или медикаментозные причины
5	8	☐	Расстройство черепных нервов	Вновь возникшая сенсорная или моторная невралгия, поражающая черепные нервы, включая волчаночное вертиго
6	8	☐	Волчаночная головная боль	Тяжелая персистирующая головная боль, может быть по типу мигрени, но без ответа на наркотические анальгетики
7	8	☐	ОНМК	Вновь развившиеся цереброваскулярные явления (ОНМК). Исключая причины, связанные с атеросклерозом или артериальной гипертензией
8	8	☐	Васкулит	Изъязвление, гангрена, болезненные узелки на пальцах, инфаркт околоногтевой области, точечные кровоизлияния или признаки васкулита при биопсии или ангиографии
9	4	☐	Артрит	Более 2 суставов с наличием боли и признаками воспаления (например, болезненность при пальпации, отечность или выпот)
10	4	☐	Миозит	Боль или слабость проксимальной мускулатуры, связанная с повышением креатининфосфокиназы/альдолазы или изменения на электромиограмме, или данные биопсии, указывающие на миозит
11	4	☐	Цилиндры в моче	Зернистые или эритроцитарные цилиндры
12	4	☐	Гематурия	>5 эритроцитов в поле зрения. Исключая мочекаменную болезнь, инфекцию или прочие причины
13	4	☐	Протеинурия	Вновь развившееся или недавнее повышение до более 0,5 г/сутки
14	4	☐	Пиурия	>5 лейкоцитов в поле зрения. Исключая инфекцию
15	2	☐	Сыпь	Новая, рецидивирующая или продолжающаяся воспалительная волчаночная сыпь
16	2	☐	Алопеция	Новое, рецидивирующее или продолжающееся патологическое выпадение волос, на отдельных участках или диффузное, связанное с активной волчанкой
17	2	☐	Язвы слизистых оболочек	Новые, рецидивирующие или сохраняющиеся язвы, обусловленные активной волчанкой

18	2	☐	Плеврит	Классическая или тяжелая боль в грудной клетке, вызванная плевритом, или плевральное уплотнение или выпот, или новое утолщение плевры, вызванное волчанкой
19	2	☐	Перикардит	Классическая или тяжелая боль в области перикарда, или наличие выпота, или подтверждение на электрокардиограмме
20	2	☐	Снижение комплемента	Снижение СН50, С3 или С4 ниже предела нормы для выполняющей анализ лаборатории
21	2	☐	Повышение связывания ДНК	>25 % связывания при анализе по Farr или выше пределов нормы для выполняющей анализ лаборатории
22	1	☐	Лихорадка	>38 °С. Исключая инфекционные причины
23	1	☐	Тромбоцитопения	<100000 тромбоцитов/мм ³ (или <100 x 10 ⁶ тромбоцитов/л)
24	1	☐	Лейкопения	<3000 лейкоцитов/мм ³ (или <3 x 10 ⁹ лейкоцитов/л). Исключая медикаментозные причины
25	Общая оценка (сумма всех значений для имеющихся показателей)			

⁸ Отметить квадрат, если состояние присутствует на момент осмотра или отмечалось в течение предшествующих 28 дней.

Приложение 5
к клиническому протоколу
«Диагностика и лечение
пациентов (детское население)
с иммуновоспалительными
ревматическими заболеваниями»

Педиатрический индекс повреждения Международной ассоциации по лечению системной красной волчанки / Американской коллегии ревматологов (Ped-SDI, The Pediatric Systemic Lupus International Collaborating Clinics / American College of Rheumatology Damage Index)

Фиксируются повреждения с момента подтверждения диагноза системной красной волчанки при клинической оценке; повреждения представляют собой персистирующие изменения в анатомии, физиологии, патологии или функции, которые могут быть результатом предыдущей активности заболевания, осложнениями терапии или сопутствующими состояниями, не обусловлены активностью заболевания в настоящем и присутствуют, как минимум, в течение последних 6 месяцев.

Одно и то же повреждение не может быть оценено дважды. Повреждения часто необратимы и кумулятивны, таким образом, балл по шкале повреждений в большинстве случаев растет или остается неизменным с течением времени. Однако некоторые формы повреждений могут улучшиться и даже исчезнуть у детей, таким образом, в некоторых случаях балл по шкале повреждений может снизиться (то есть, проявления, имевшиеся ранее и исчезнувшие, будут оценены в 0 баллов на момент настоящего осмотра).

Все симптомы соответствуют терминам оригинальной шкалы индекса повреждения Международной ассоциации по лечению системной красной волчанки / Американской коллегии ревматологов. Однако, рекомендовано корректировать протеинурию на рост и массу тела для детей в возрасте до 2 лет.

Недостаток роста определяется как наличие двух из трех признаков: 1) рост ниже третьего перцентиля для возрастной группы; 2) скорость роста в течение 6 месяцев ниже

третьего перцентиля для данной возрастной группы; 3) пересечение как минимум двух перцентилей (5, 10, 25, 50, 75, 95 %) на шкале роста. У каждого пациента при оценке роста всегда нужно оценивать, не явилась ли задержка роста причиной низкого роста.

Отсроченный пубертат определяется как задержка в развитии вторичных половых признаков на более чем 2 SD ниже среднего значения для данной возрастной группы по Таннеру.

Приложение 6
к клиническому протоколу
«Диагностика и лечение
пациентов (детское население)
с иммуновоспалительными
ревматическими заболеваниями»

Классификация ювенильного артрита Международной лиги ревматологических ассоциаций (ILAR)

1. Системный артрит определяется как лихорадка неизвестного происхождения (исключая инфекционные, неопластические, аутоиммунные или моногенные аутовоспалительные заболевания), которая зарегистрирована как ежедневная (частичная; лихорадка, которая повышается до ≥ 39 °C один раз в день и возвращается к ≤ 37 °C между пиками лихорадки) в течение минимум 3 дней подряд и повторяется в течение как минимум 2 недель и сопровождается 2 большими критериями или 1 большим критерием и 2 малыми критериями.

Большие критерии: (1) мимолетная (нефиксированная) эритематозная сыпь; (2) артрит.

Малые критерии: (1) генерализованное увеличение лимфатических узлов и (или) гепатомегалия и (или) спленомегалия; (2) серозит; (3) артралгия, длящаяся 2 недели или дольше (при отсутствии артрита); (4) лейкоцитоз ($\geq 15000/\text{мм}^3$) с нейтрофилией.

2. Полиартрит серонегативный определяется при поражении пяти и более суставов в течение первых шести месяцев заболевания, РФ и АЦЦП – отрицательный.

3. Полиартрит серопозитивный определяется при поражении пяти и более суставов в течение ≥ 6 недель в сочетании с 2 положительными тестами на РФ с интервалом не менее 3 месяцев или не менее 1 положительным тестом на антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП).

4. Олигоартрит определяется при наличии артрита 1–4 суставов в течение первых 6 месяцев заболевания:

персистирующий артрит – с поражением 1–4 суставов в течение всей болезни;

распространяющийся олигоартрит – с поражением пяти и более суставов после 6 месяцев от начала заболевания.

5. Энтезит-связанный артрит определяется как периферический артрит и энтезит, или артрит или энтезит, плюс наличие ≥ 3 месяцев воспалительных болей в спине и сакроилеита при визуализации, или артрит или энтезит плюс 2 из следующих критериев: (1) болезненность крестцово-подвздошного сустава; (2) воспалительные боли в спине; (3) присутствие антигена HLA-B27; (4) острый (симптоматический) передний увеит; (5) история спондиллоартрита у родственника первой степени родства.

Если присутствует периферический артрит, он должен сохраняться в течение не менее 6 недель.

6. Псориатический артрит определяется при наличии артрита и кожного псориаза или при наличии артрита и двух из перечисленных симптомов:

дактилит;

изменения ногтей (синдром «наперстка», онихолизис);

семейный псориаз, подтвержденный дерматологом у родственников первой степени родства.

7. Недифференцированный артрит определяется при наличии артрита в течение 6 недель и более, который не соответствует ни одной из предыдущих категорий классификации или отвечает критериям более чем одной категории.

Критерии исключения:

псориаз или наличие псориаза у родственников I степени родства;

артрит у лиц мужского пола позитивных по HLA-B27 при дебюте заболевания с 6 лет;

анкилозирующий спондилоартрит, артрит с энтезитами, сакроилеит при хронических заболеваниях кишечника, синдром Рейтера, острый передний увеит или наличие одного из этих заболеваний у родственников I степени родства;

обнаружение IgM-ревматоидного фактора, как минимум двукратное в течение 3 месяцев;

наличие системного артрита у пациента.

Для каждого варианта ювенильного артрита разработаны критерии исключения:

для системного варианта критериями исключения являются – 1–4;

для олигоартикулярного варианта – 1–5;

для серопозитивного полиартикулярного варианта – 1–3, 5;

для серонегативного полиартикулярного варианта – 1–5;

для псориатического артрита – 2–5;

для энтезитного артрита – 1, 4, 5.

Приложение 7

к клиническому протоколу
«Диагностика и лечение
пациентов (детское население)
с иммуновоспалительными
ревматическими заболеваниями»

Степень активности ЮИА при оценке по индексу JADAS

№ п/п	Степень активности артрита	JADAS 71	JADAS 27	JADAS 10
1	Олигоартрит:			
1.1	Неактивная болезнь	≤ 1	≤ 1	≤ 1
1.2	Низкая активность	≤ 2	≤ 2	$\leq 1,5$
1.3	Средняя активность	2,1–4,2	2,1–4,2	1,51–4
1.4	Высокая активность	$> 4,2$	$> 4,2$	> 4
2	Полиартрит:			
2.1	Неактивная болезнь	≤ 1	≤ 1	≤ 1
2.2	Низкая активность	$\leq 3,8$	$\leq 3,8$	$\leq 2,5$
2.3	Средняя активность	3,9–10,5	3,9–8,5	2,51–8,5
2.4	Высокая активность	$> 10,5$	$> 8,5$	$> 8,5$

Приложение 8

к клиническому протоколу
«Диагностика и лечение
пациентов (детское население)
с иммуновоспалительными
ревматическими заболеваниями»

Критерии ЮАС⁹ у детей (A.Hussein и соавт., 1989)

№ п/п	Критерии
1	Основные:
1.1	наличие спондилоартропатий или олигоартрита в семейном анамнезе
1.2	энтезопатия

1.3	артрит межфаланговых суставов
1.4	сacroилеит
1.5	наличие HLA-B27
1.6	рецидивирующий артрит или артралгии
2	Дополнительные:
2.1	начало заболевания в возрасте >10 лет
2.2	мужской пол
2.3	поражение только нижних конечностей
2.4	острый иридоциклит или конъюнктивит
2.5	артрит тазобедренных суставов
2.6	начало после неподтвержденного энтерита

⁹ Диагноз вероятного ЮАС может быть установлен при наличии 3 основных и 2 дополнительных критериев.