

Классификация, дифференциальная диагностика и лечение системных васкулитов у детей и взрослых

А. Г. Румянцев

Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, г. Москва

Российский научно-исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Минздрава России, г. Москва

Цель обзора: рассмотрение ключевых различий в проявлениях и лечении системных васкулитов (СВ) у детей и взрослых на основании эволюции критериев дифференциальной диагностики васкулитов.

Основные положения. СВ — гетерогенная группа редких заболеваний, объединенных морфологическими признаками воспаления сосудистой системы и полиморфными клиническими проявлениями аллергического, геморрагического и некробиотического характера. Спектр клинических проявлений зависит от вида, размера и локализации пораженных сосудов, развития тромбозов или кровотечений, степени и тяжести сопутствующих воспалительных изменений в апоптотических тканях.

На основе клинико-морфологических критериев классификации васкулитов у взрослых, предложенных в 1990 г. Американским обществом ревматологов, накоплены данные по эпидемиологии, дифференциальной диагностике и лечению системных васкулитов. Поскольку эти критерии не валидированы для детей, спустя 15 лет Европейское общество детской ревматологии утвердило классификационные критерии детских васкулитов с целью определения наиболее типичных групп пациентов и изучения эпидемиологии заболеваний у детей [43]. В 2012 г. на повторной согласительной конференции в Чапел-Хилле в список этих заболеваний введены васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами, иммунокомплексные и неклассифицируемые васкулиты, описанные как у взрослых, так и у детей [29].

Ключевые слова: дети, первичные системные васкулиты, эпидемиология, классификация, лечение.

Systemic Vasculitis in Children and Adults: Classification, Differential Diagnosis, and Treatment

A. G. Romyantsev

Dmitry Rogachyov Federal Scientific and Clinical Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow

N. I. Pirogov Russian Research Medical University, Moscow

Objective of the Review: To outline the key differences in the manifestations of systemic vasculitis and the approaches to treating this condition in children and in adults. This was based on the evolution of criteria for differential diagnosis of different forms of vasculitis.

Key Points: Systemic vasculitis is a heterogeneous group of rare diseases that share some morphological features of inflammation in the vascular system and various clinical manifestations of allergy, hemorrhage, and necrobiosis. The range of clinical manifestations depends on the type, size, and location of the affected vessels, the presence of thrombosis or hemorrhage, and the grade and severity of concurrent inflammatory changes in the apoptotic tissues.

The clinical and morphological criteria for the classification of vasculitis in adults, proposed by the American College of Rheumatology in 1990, helped in the collection of data about the epidemiology, differential diagnosis, and treatment of systemic vasculitis. As these criteria were not validated for the pediatric population, 15 years later the Paediatric Rheumatology European Society approved the criteria for the classification of childhood vasculitides. This was done in order to identify the most typical groups of patients and to evaluate the epidemiology of this disease in children [43]. In 2012, at the Revised International Chapel Hill Consensus Conference, vasculitis associated with anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, immune complex small vessel vasculitis (SVV), and unclassified vasculitis, described both in children and adults, were added to this list [29].

Keywords: children, primary systemic vasculitis, epidemiology, classification, treatment.

Первичные системные васкулиты (СВ) объединяют более 20 нозологических форм, дифференцируемых на основании морфологических признаков воспаления сосудов любого типа в зависимости от их калибра (капилляры, артериолы, венулы, мелкие, средние и крупные артерии, вены и лимфатические сосуды, связанные с венозным кровотоком), некротизирующего или гранулематозного характера воспаления, характеристики гранулем, генетических и этнических факторов. Вторичные васкулиты, фенотипически схожие с первичными, ассоциированы с системными заболеваниями и инфекциями, в связи с чем их частоту и распространенность невозможно достоверно оценить. Тем не менее известно, что у детей частота наиболее распространенных васкулитов (пурпуры Шенлейна — Геноха — IgA-васкулита, детского гранулематоза Вегенера — гранулематоза с полиангиитом, детских форм узелкового периартериита и артериита Такаюсу) состав-

ляет 50 : 100 000 [16, 57]. Заболеваемость среди взрослых варьирует в пределах 46–160 на 1 000 000 в зависимости от перечня васкулитов в базах данных разных исследований [13, 52]. Гендерное распределение пациентов как у детей, так и у взрослых примерно одинаково — с небольшим преобладанием лиц мужского пола. Пик заболеваемости у детей приходится на дошкольный возраст, у взрослых — на 55–75 лет.

КЛАССИФИКАЦИЯ СИСТЕМНЫХ ВАСКУЛИТОВ

Любая клиническая и клинико-морфологическая классификация полиэтиологического процесса воспаления сосудов с единой фенотипической картиной обречена на постоянный пересмотр в связи с достижениями в области молекулярной генетики и клеточной биологии. В научных целях нужны договорные рамки или критерии, позволяющие группировать больных для эпидемиологических и клинических

Румянцев Александр Григорьевич — д. м. н., профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; профессор кафедры онкологии, гематологии и ядерной медицины ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: info@fnkc.ru

исследований. На последней согласительной конференции в Чепел-Хилле (США), состоявшейся в 2012 г., были выделены шесть групп васкулитов: васкулиты крупных, средних и мелких сосудов, иммунокомплексные васкулиты, а также васкулиты, связанные с системными заболеваниями и ассоциированные с инфекциями (табл.) [29].

IgA-васкулит (пурпура Шенлейна — Геноха)

IgA-васкулит/пурпура Шенлейна — Геноха (IgAV/ПШГ) — наиболее распространенный СВ у детей с ежегодной частотой 13–20 : 100 000 детей младше 17 лет, причем 90% пациентов с IgAV/ПШГ младше 10 лет [21]. Взрослые болеют реже (примерно 1,3 : 100 000 взрослых в год) [3].

Среди детей заболеванию IgAV/ПШГ больше подвержены мальчики, у взрослых гендерная разница отсутствует [20, 47]. Как у детей, так и у взрослых к развитию IgAV/ПШГ часто предрасполагают инфекции верхних дыхательных путей. Применение лекарственных средств и наличие злокачественных опухолей являются предрасполагающими факторами только у взрослых [31].

IgAV/ПШГ рассматривают как васкулит, не требующий лечения, но у 20–30% больных детей развивается поражение почек. У взрослых IgAV/ПШГ протекает намного тяжелее по причине более частого и тяжелого поражения почек. Пурпуру, преимущественно затрагивающую нижние конечности, диагностируют как у детей, так и у взрослых.

Таблица

Определения васкулитов с классификационными критериями для детей [4]

Группы/васкулиты	Определения
1. Васкулиты крупных сосудов	Васкулиты, преимущественно поражающие крупные артерии: аорту и ее главные ветви. Воспалительный процесс может затрагивать артерии любого размера
Артериит Такаёсу	Артериит, чаще всего гранулематозный, преимущественно затрагивающий аорту и/или ее основные ветви. Обычно развивается у детей и взрослых моложе 50 лет. У детей сопровождается ангиографическими изменениями аорты, ее крупных ветвей и легочных артерий с аневризмой (обязательно) в сочетании с одним из пяти признаков: <ul style="list-style-type: none"> • дефицит пульса или динамическое нарушение кровообращения; • разница артериального давления на четырех конечностях; • звук при аускультации; • гипертензия; • повышенная концентрация белков острой фазы воспаления
Гигантоклеточный артериит	Артериит, чаще всего гранулематозный, преимущественно затрагивающий аорту и/или ее основные ветви, в том числе ветви сердечной артерии. Часто затрагивает темпоральные артерии. Развивается у пациентов старше 50 лет и, как правило, связан с ревматической полимиалгией
2. Васкулиты средних сосудов	Васкулиты, преимущественно поражающие средние артерии: висцеральные артерии и их ветви. Могут быть затронуты артерии любого размера. Часто наблюдают воспалительные аневризмы и стенозы
Узелковый периартериит	Некротический артериит средних и малых артерий без гломерулонефрита и васкулита в артериолах, капиллярах или венах, не ассоциированный с АНЦА. Диагностические критерии для детей включают гистопатологические поражения сосудов (обязательно) и один из пяти признаков: <ul style="list-style-type: none"> • поражение кожи; • миалгия/мышечная слабость; • гипертензия; • периферическая невропатия; • поражение почек
Болезнь Kawasaki	Артериит, ассоциированный с кожно-слизистым синдромом, воспалением лимфатических узлов и поражением средних и мелких артерий. Часто затрагивает коронарные артерии, могут быть поражены аорта и крупные артерии. Обычно проявляется у младенцев и детей до 2 лет. В соответствии с диагностическими критериями при выявлении аневризмы или дилатации коронарных сосудов с помощью ЭхоКГ или ангиографии диагноз заболевания устанавливают в случае наличия четырех из шести симптомов: <ul style="list-style-type: none"> • лихорадка в течение 5 дней и более; • двустороннее застойное полнокровие конъюнктивы, изменения на губах или в ротовой полости (покраснение губ, малиновый язык; диффузная инъекция слизистой оболочки полости рта и носоглотки); • полиморфная экзантема; • изменения дистальных отделов конечностей (покраснение ладоней и подошв); • плотный отек в начальной стадии болезни и мембранозное шелушение, начинающееся с кончиков пальцев, в стадии выздоровления; • острое негнойное увеличение шейных лимфатических узлов

Группы/васкулиты	Определения
3. Васкулиты мелких сосудов	Васкулиты, преимущественно поражающие интрапаренхиматозные артерии, артериолы, капилляры и вены. Могут быть затронуты артерии средних размеров и другие кровеносные сосуды
Васкулит, ассоциированный с АНЦА: – МРО-АНЦА (с иммунными комплексами к миелопероксидазе нейтрофилов); – PR3-АНЦА (с иммунными комплексами к протеиназе 3 нейтрофилов)	Некротический артериит, преимущественно поражающий капилляры, вены, артериолы и небольшие артерии, ассоциированный с МРО- или PR3-АНЦА. АНЦА присутствуют не у всех пациентов. В диагнозе добавляют префикс, указывающий реактивность этих антител (PR3-АНЦА, МРО-АНЦА), либо пишут «АНЦА-отрицательный»
Микроскопический полиангиит	Некротический артериит, преимущественно поражающий капилляры, вены, артериолы и небольшие артерии. Могут быть поражены артерии малых и средних размеров, часто бывают затронуты легочные капилляры. Очень распространен нефротический гломерулонефрит. Гранулематозное воспаление отсутствует
Гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера)	Некротическое гранулематозное воспаление, обычно затрагивающее верхние и нижние дыхательные пути, и некротический васкулит, преимущественно поражающий капилляры, вены, артериолы и небольшие артерии. Распространен некротический гломерулонефрит. У детей характеризуется как минимум тремя из шести признаков: <ul style="list-style-type: none"> • гистопатология (гранулематозное воспаление); • поражение верхних дыхательных путей; • ларинготрахеобронхиальный стеноз; • поражение легких; • АНЦА-положительность; • поражение почек
Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (синдром Чарджа — Стросс)	Насыщенное эозинофилами некротическое гранулематозное воспаление с преимущественным поражением мелких и средних сосудов, часто затрагивающее дыхательные пути и ассоциированное с бронхиальной астмой и эозинофилией. АНЦА определяются наиболее часто, если присутствует гломерулонефрит
4. Васкулиты мелких сосудов, связанные с поражением иммунными комплексами	Васкулиты с иммунными комплексами, образованными иммуноглобулинами и/или компонентами комплемента на стенках сосудов, преимущественно затрагивающие капилляры, вены, артериолы и небольшие артерии. Распространен гломерулонефрит
Анти-ГБМ-васкулит	Васкулит, поражающий гломерулярные капилляры и/или легочные капилляры, с накоплением аутоантител против клеток базальных мембран. Поражение легких вызывает легочное кровотечение, а поражение почек — гломерулонефрит с некрозом канальцев
Криоглобулинемический васкулит	Васкулит с накоплением криоглобулинов, поражающий мелкие сосуды (преимущественно капилляры, вены и артериолы) и связанный с криоглобулинами в сыворотке крови. Часто бывают поражены кожа и гломерулярный аппарат почек
IgA-васкулит (васкулит Шенлейна — Геноха)	Васкулит с IgA-доминирующим иммунным накоплением, поражающий мелкие сосуды (преимущественно капилляры, вены или артериолы). Часто затрагивает кожу и кишечник, нередко служит причиной артрита. Может вызывать васкулит, неотличимый от IgA-нефропатии. Классификационные критерии для детей включают аллергическую пурпуру или петехии (обязательно) с доминированием в нижних конечностях плюс один из четырех признаков: <ul style="list-style-type: none"> • боли в животе; • гистопатология (выявление накопления IgA в биоптате); • артрит или артралгия; • поражение почек
Гипокомплементарный (анти-C1q) васкулит	Васкулит, сопровождаемый аллергической сыпью и гипокомплементарией, поражающий мелкие сосуды (преимущественно капилляры, вены или артериолы) и ассоциированный с антителами к C1q. Часто развиваются гломерулонефрит, артрит, обструктивные заболевания легких и поражения глаз
5. Васкулиты, связанные с системными заболеваниями	Васкулиты, связанные с тем или иным системным заболеванием или возникающие вторично по отношению к системному заболеванию (вызванные системным заболеванием). Системное заболевание указывается в диагнозе (например, ревматоидный васкулит). Васкулиты без доминирующего типа пораженных сосудов, затрагивают сосуды любого размера (крупные, малые, средние) и типа (артерии, капилляры, вены)

Группы/васкулиты	Определения
Болезнь Бехчета (ББ)	Васкулит, возникающий у пациентов с ББ, поражает артерии. Для ББ характерна рекуррентная афтозная язва ротовой полости и/или половых органов, сопровождаемая воспалительными поражениями ЦНС, кожи, глаз, ЖКТ и/или суставов. Часто возникают васкулиты малых сосудов, тромбангиит, тромбоз, артериит и артериальные аневризмы
Синдром Когана (СК)	Васкулит, возникающий у пациентов с СК, характеризуется воспалительными поражениями органа зрения и слуха, включающими интерстициальный кератит, увеит, эписклерит и болезнь внутреннего уха, в том числе нейросенсорную тугоухость, и вестибулярной дисфункцией. Проявлениями васкулита являются артерииты (малых, крупных и средних артерий), аортит, аневризма аорты, митральный васкулит и васкулит аорты
Васкулит с поражением одного органа	Васкулит артерий и вен любого размера в одном органе без указаний на ограниченный системный васкулит. В названии заболевания указывают пораженный орган и сосуды (например, системный васкулит центрального нерва, тестикулярный артериит). Локализация васкулита может быть однофокусной и многофокусной (диффузной) в пределах одного органа. У некоторых пациентов с васкулитом, поражающим один орган, отмечаются дополнительные проявления заболевания, которые могут перерасти в один из системных васкулитов (например, кожный артериит позже может стать системным узелковым периартериитом)
6. Васкулиты с установленной этиологией (инфекционного или обменного характера)	Васкулиты, связанные с возможной специфической этиологией. В диагнозе перед названием заболевания указывают префикс, определяющий специфику связи (например, гидразин-ассоциированный микроскопический полиангиит, HBV-ассоциированный васкулит)

Примечание. АНЦА — антинейтрофильные цитоплазматические антитела; ГБМ — гломерулярная базальная мембрана; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; ЦНС — центральная нервная система; HBV — вирус гепатита В.

У детей с IgAV/ПШГ чаще проявляется суставная боль, хотя суставы одинаково задействованы у детей и взрослых в форме олигоартрита крупных суставов. Согласно большинству исследований, влияние на ЖКТ у детей и взрослых не различается, однако имеются сообщения о более высокой вероятности диареи у взрослых с IgAV/ПШГ [50]. Для детей более характерны боли в животе как первичный симптом, что вызывает необходимость дифференциальной диагностики с инвагинацией кишечника с участием детских хирургов [27]. Поражение почек при IgAV/ПШГ, определяющее долгосрочный прогноз, выявлено у 20–55% детей с IgAV/ПШГ и у 49–83% взрослых, у последних с неблагоприятным исходом [47]. Более легкие поражения почек, включающие изолированную микрогематурию, более распространены у детей, в то время как тяжелые состояния, такие как нефротический синдром и почечная недостаточность, чаще встречаются у взрослых [20]. Хроническая почечная недостаточность при IgAV/ПШГ зафиксирована у 8–68% взрослых пациентов [20], а у детей — только в 1,8–15% случаев [22].

Специфические лабораторные тесты для IgAV/ПШГ отсутствуют; сравнение результатов лабораторных анализов детей и взрослых с IgAV/ПШГ не выявило явных различий [20, 22].

Раннее проявление заболевания связано с поражением ЖКТ, позднее проявление и самая главная причина неблагоприятного исхода заключаются в поражении почек. У детей лечение IgAV/ПШГ главным образом консервативное, поскольку проявления поражения почек у них обычно не требуют лечения. Артрит хорошо поддается терапии НПВП. При тяжелых поражениях кожи и ЖКТ назначают короткий курс кортикостероидов для приема внутрь. Как показали контролируемые исследования, кортикостероиды не предотвращают заболеваний почек [11].

Четкие рекомендации, касающиеся показаний к биопсии почек, отсутствуют; как правило, ее делают пациентам с острым нефротическим синдромом и/или с протеинурией нефротического генеза. Поскольку лечение пациентов с

нефритом при IgAV/ПШГ не регламентировано, при тяжелом поражении почек применяют кортикостероиды в сочетании с такими иммуносупрессивными препаратами, как циклоsporин, азатиоприн или циклофосфамид [55].

Таким образом, IgAV/ПШГ у детей является доброкачественным заболеванием, не требующим лечения. У взрослых IgAV/ПШГ протекает в более тяжелой форме и представляет опасность в связи с частым поражением почек. Женщин особенно беспокоит ухудшение функции почек во время беременности [45].

Васкулит, ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами

Васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), включают гранулематоз с полиангиитом (ГП, ранее — болезнь Вегенера), микроскопический полиангиит (МП), эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГП, ранее — синдром Чарджа — Стросс) и заболевания отдельных органов, такие как почечный васкулит [7]. Дети редко болеют АНЦА-ассоциированным васкулитом, но он сопровождается тяжелыми проявлениями и характеризуется высокой смертностью, особенно при выявлении заболевания на поздней стадии [2]. Классификационные критерии ГП перечислены в таблице. Для детей с МП и ЭГП классификационные критерии отсутствуют — в этих случаях применяют общие определения (Чапел-Хилл, 2012).

С клинической точки зрения полезно рассматривать две формы ГП: преимущественно гранулематозную форму с главным образом локализованным заболеванием и хроническим течением и прогрессирующую, «истинную» острую форму васкулита мелких сосудов, характеризующуюся тяжелыми легочными кровотечениями и/или другими тяжелыми клиническими проявлениями [7]. Как у детей, так и у взрослых эти два крупных патогенных процесса могут протекать одновременно или последовательно. В исследовании Belostotsky и соавт. у 17 детей с ГП выявлена следующая частота системных нарушений: 87% — респираторные; 53% —

почечные; 35% — оториноларингологические; 53% — костно-мышечные; 53% — глазные; 12% — неврологические; 53% — кожные [4]. По результатам исследования Cabral и соавт., проведенного с участием 65 детей с ГП, поражение почек развивалось в 75,4% случаев, диализ был необходим 7 пациентам из 65 (10,8%) и у одного ребенка присутствовало поражение почек последней стадии [9]. Приблизительно у 73,5% взрослых пациентов с ГП обнаруживают гистологические признаки гломерулонефрита [49].

При сравнении детской и взрослой когорт пациентов выделены различия в частоте некоторых клинических проявлений заболевания: у взрослых реже наблюдаются системные симптомы (повышенная температура тела, потеря массы тела), поражения лор-органов (ротовые/носовые язвы, хронический или рецидивирующий средний отит/нарушения слуха), поражения дыхательной системы (стеноз трахеи/эндоbronхиальная обструкция, кровохарканье/альвеолярное кровотечение) и почек (гематурия или эритроцитарные цилиндры), а также выше вероятность возникновения кондуктивной тугоухости [6].

Для клинических проявлений МП типичны стремительно прогрессирующий гломерулонефрит и альвеолярное кровотечение, хотя фактически может быть затронута сосудистая система любых органов. У 75–80% взрослых выявляют антитела к миелопероксидазе нейтрофилов (рАНЦА/МПО-АНЦА). Патогенность МПО-АНЦА установлена на экспериментальных моделях, описана трансплацентарная передача антител к новорожденному [6]. Почечные формы МП описаны как для детей, так и для взрослых. Кроме миелопероксидазы, к антигенам АНЦА относят протеиназу 3, лактоферрин, эластазу, белок ВР1 и катепсин G. Диагностическим тестом служит метод непрямой иммунофлуоресценции с использованием нейтрофильных лейкоцитов. Хотя имеются классические описания поражения почек и легких при МП, клиницистам не следует забывать о возможных патологических изменениях других органов.

В недавнем обзоре 33 случаев ЭГП у детей у всех пациентов отмечены значительная степень эозинофилии периферической крови и бронхиальная астма. Более того, практически у всех пациентов представлены гистологические признаки эозинофилии и/или васкулита [55]. АНЦА при ЭГП обнаружены только у 25% детей и у 38% взрослых пациентов. В отличие от взрослых, у детей чаще наблюдают сердечно-легочные нарушения, в том числе кардиомиопатию (42% детей и 24% взрослых) и легочные инфильтраты (88% детей и 59% взрослых). У больных детского возраста выявлены более редкие поражения периферических нервов (39% детей и 69% взрослых) и более высокая летальность (19% детей и 5% взрослых). Следует отметить сложность дифференциальной диагностики у детей между ЭГП, первичными гиперэозинофильными синдромами и эозинофильной лейкоемией; чрезвычайно важно установить точный диагноз, определяющий соответствующий терапевтический подход и результаты лечения.

Поскольку при АНЦА-ассоциированных васкулитах наиболее опасно поражение почек, то последовательная терапия у этих больных направлена на сохранение почечной функции. Лечение АНЦА-ассоциированных васкулитов у детей в широком смысле аналогично таковому у взрослых и включает кортикостероиды, циклофосфамид и плазмаферез по показаниям (особенно при воспалении легочных капилляров и/или быстро прогрессирующем легочно-почечном синдроме).

У взрослых и детей внутривенное введение циклофосфамида более предпочтительно, чем непрерывный прием циклофосфамида внутрь в связи с пониженной суммарной

дозой и меньшей частотой нейтропенического синдрома у взрослых пациентов, хотя и без хорошей доказательной базы у детей [7]. Ацетилсалициловую кислоту в антиагрегантных дозах (по 1–5 мг/кг/сут, обычно по 37,5–75,0 мг/сут) применяют для уменьшения риска тромбозов, связанных с заболеванием [36]. Для достижения ремиссии пациентам с ограниченным ГП назначают метотрексат, но у детей с АНЦА-ассоциированным васкулитом его используют редко. При лечении гранулематоза Вегенера, особенно при поражении верхних дыхательных путей, часто применяют Ко-тримоксазол для профилактики оппортунистической инфекции и снижения частоты рецидивов инфекций верхних дыхательных путей. Рекомендации по длительности поддерживающей терапии основаны на клинических исследованиях у взрослых и предположении о высоком риске рецидива при прекращении терапии, поэтому последовательная поддерживающая терапия обычно длится несколько лет [39].

Для детей и взрослых разрабатывают новые иммуносупрессивные препараты и биологические иммуномодуляторы, так как применение циклофосфамида может способствовать присоединению инфекции к основному заболеванию, а также по причине того, что у 50% пациентов АНЦА-ассоциированный васкулит рецидивирует при снижении дозы или отмене препарата. В настоящее время проходят клинические испытания у детей лечения, включающего применение микофенолата мофетила и ритуксимаба [6]. Опубликованы данные об эффективности ритуксимаба при достижении ремиссии у взрослых с АНЦА-ассоциированным васкулитом [30], получены оптимистичные результаты предварительных исследований биологической терапии у детей [15].

Несмотря на неоспоримые терапевтические успехи, достигнутые за последние 10 лет, АНЦА-ассоциированный васкулит по-прежнему связан с высокой заболеваемостью и смертностью как среди детей, так и среди взрослых. Особую озабоченность вызывают необратимые повреждения органов, включающие почечную недостаточность, тяжелое поражение дыхательных путей и осложнения, связанные с терапией, например сепсис. К сожалению, распространены повреждения органов на преддиагностической фазе заболевания, так как АНЦА-ассоциированный васкулит нетипичен для детей, врачи плохо о нем информированы и последовательная ранняя диагностика сильно запаздывает. В исследовании Belostotsky и соавт. летальность детей с ГП составила 12% за 17-летний период [4]. Среди детей с МП летальность во время долгосрочного наблюдения педиатрами варьировала от 0% до 14% [30]. Пятилетняя выживаемость взрослых без нарушений функции почек составляет 95%, пациентов с болезнями почек — 70% [38]. Летальность у детей с ЭГП достигает 19%, у взрослых — 5% [56].

Узелковый периартериит

Узелковый периартериит (УП) — первичный системный некротизирующий васкулит, преимущественно поражающий средние сосуды [14]. Частота заболеваемости у взрослых составляет 2–9 : 1 000 000 в год; вероятно, дети болеют реже, хотя эпидемиологических данных о частоте заболевания в детской популяции недостаточно. В некоторых частях света УП занимает третье место по распространенности среди СВ после IgAV/ПШГ и болезни Кавасаки [41]. У взрослых большинство случаев заболевания приходится на возраст 25–50 лет; пик заболеваемости у детей — 9–10 лет [17]. Среди детей мальчики и девочки в равной степени подвержены заболеванию, тогда как среди взрослых УП чаще встречается у мужчин.

Существуют генетические факторы, предрасполагающие к развитию УП. В Турции изучена взаимосвязь УП у детей с мутациями в гене *MEFV*, связанном с семейной средиземноморской лихорадкой. Согласно исследованию, по крайней мере в некоторых группах, где обнаружены частые *MEFV*-мутации, восприимчивость к УП повышена. Недавно у пациентов с симптомами УП были описаны мутации в гене *CECR1*, кодирующем аденозиндезаминазу 2 (*ADA2*). Заболевание соответствует всем классификационным критериям УП, что свидетельствует о возможности моногенных УП [55]. Несмотря на ограниченное количество данных, дефицит *ADA2* почти наверняка служит причиной заболевания некоторых пациентов с УП [40]. Другая недавно описанная аутовоспалительная болезнь с отчетливыми сосудистыми и легочными нарушениями, напоминающая УП, вызывается мутациями в гене, кодирующем белок-стимулятор интерферона (*STING*), и обозначается как *STING*-ассоциированная васкулопатия с проявлением заболевания в младенчестве [33].

Классификационные критерии для УП у детей представлены в *таблице*. Неспецифические системные проявления, такие как недомогание, лихорадка, потеря массы тела и нарушение функций опорно-двигательного аппарата (боли в суставах и мышцах), а также кожные проявления являются характерными чертами заболевания [17, 41]. У детей УП затрагивает различные системы, наиболее сильно поражая кожный покров, опорно-двигательный аппарат, почки и ЖКТ; сердечные, неврологические и респираторные симптомы встречаются реже. В многоцентровом исследовании, в котором участвовали 110 детей с УП (63 пациента — с системным УП), кожные поражения зарегистрированы у 92 человек, у 71,4% имелись миалгии [41]. В том же исследовании гипертензия описана в 43 случаях, у 11,1% пациентов возникли нарушения функции почек во время заболевания и у $1/3$ пациентов наблюдали поражения ЦНС; нарушения сердечной и легочной функций проявились в 14% и 11% случаев соответственно. В многоцентровом ретроспективном исследовании с участием 348 взрослых пациентов с УП наиболее часто отмечали общие симптомы (93,1%): лихорадку (63,8%) и потерю массы тела (69,5%), а также миалгию (58,6%) и боли в суставах (48,9%), неврологические нарушения (79,0%), урологические и почечные проявления (50,6%), поражение кожи (49,7%) и желудочно-кишечные нарушения (37,9%) [14].

Как правило, результаты лабораторных анализов демонстрируют лейкоцитоз и тромбоцитоз наряду с повышенной концентрацией белков острой фазы воспаления. АНЦА обычно отсутствуют. Положительный результат серологического исследования на гепатит В для детей с УП нетипичен. Кроме того, если считать васкулит одним из проявлений инфекции гепатита В, то, в соответствии с номенклатурой 2012 г., его следует отнести к васкулитам с установленной этиологией.

Данные исследований почек указывают на поражение средних артерий до гломерулярных капилляров, в частности долевых и дуговых артерий. Соответственно, в клинической картине наблюдаются протеинурия различной степени и небольшая гематурия. Некротический васкулит этих артерий может привести к распространенным артериальным изменениям, наблюдаемым с помощью ангиографии. Классическими выводами ангиографии являются аневризматические расширения, однако возможны и другие изменения артериального просвета, указывающие на васкулит: извитость, резкое прерывание, сужающийся стеноз сосудов меньшего порядка и отсечение периферического почечного артериального дерева. Такие изменения наблюдают и у де-

тей, и у взрослых. Поскольку при УП обычно бывают затронуты артерии меньшего калибра, то «золотым стандартом» радиологической диагностики более признана цифровая субтракционная ангиография с обычным катетером, чем недавно введенный метод неинвазивной ангиографии.

Терапия для достижения ремиссии при УП обычно включает применение высоких доз кортикостероидов и циклофосфамида; по достижении ремиссии часто проводят поддерживающую терапию с низкими дозами кортикостероидов и азатиоприна. Недавно описано успешное лечение в рефрактерных случаях биологическими агентами, такими как инфликсимаб или ритуксимаб [10]. Тем не менее лечение УП у детей основано главным образом на данных клинических исследований с участием взрослых пациентов. Рандомизированных контролируемых исследований эффективности терапии УП у детей не проводили. В тяжелых случаях может применяться плазмаферез.

Результаты лечения УП у детей лучше, чем у взрослых пациентов: у них возможно достижение постоянной ремиссии и уровень смертности не превышает 1–4% [17, 40]. Показатель смертности у 349 взрослых пациентов с УП, зарегистрированных в базе Французской группы по изучению васкулитов, составил 24,6% [23]. В недавнем рандомизированном контролируемом исследовании, включавшем 118 взрослых пациентов с МП и УП без неблагоприятных прогностических факторов, 5- и 8-летняя общая выживаемость составила 93% и 86% соответственно без различий между больными МП и УП [45].

Неблагоприятные прогностические факторы, связанные с повышенным риском 5-летней смертности, у взрослых с УП включают возраст старше 65 лет, кардиологические симптомы, почечную недостаточность и поражение ЖКТ. Наихудший результат в когорте из 52 детей с УП ассоциировался с поражениями почек и нервной системы [19]; в другом недавнем педиатрическом исследовании тяжелые желудочно-кишечные заболевания были связаны с повышенным риском рецидива системного УП [17].

У детей встречается особая форма заболевания — так называемый кожный УП, для которого характерны кожный васкулит и минимальные системные поражения. Большинству таких пациентов достаточно приема НПВП, некоторым показано лечение кортикостероидами. Однако этим больным необходимо постоянное наблюдение врача для контроля возникновения системных симптомов [14].

Болезнь Kawasaki

Болезнь Kawasaki (БК) — васкулитный синдром, преимущественно поражающий средние и мелкие артерии. Специальной терапии не требует. БК распространена во всем мире, характеризуется сезонностью и случайными эпидемиями. Заболевание более подвержены пациенты мужского пола, а также дети стран Азии. Так, в настоящее время частота возникновения БК в Великобритании составляет 8 : 100 000 детей, а заболеваемость среди японских детей намного выше — 360 : 100 000 детей младше 5 лет. Описано несколько случаев заболевания БК взрослых, но эта болезнь признана преимущественно детским СВ [18]. Этиология БК неизвестна. Выраженная сезонность и кластеризация случаев БК ведут к попыткам обнаружения инфекционных агентов как основной причины ее возникновения, однако пока ни один агент последовательно не определен [18].

Для установления диагноза БК необходимо присутствие четырех из шести клинических проявлений, перечисленных в *таблице*. Другие симптомы включают артрит, асептический

менингит, пневмонию, увеит, гастроэнтерит, меатит, дизурию, отит и реактивацию рубца БЦЖ [23]. У младенцев нередко наблюдают меньше классических признаков БК. Результаты лабораторных исследований неспецифичны. При поражении коронарных сосудов на ЭКГ выявляют признаки ишемии миокарда, при доплерографическом исследовании — аневризмы.

Терапия включает внутривенное введение иммуноглобулинов в курсовой дозе 2 г/кг за 12 часов, а в случаях высокого риска — дополнительное введение кортикостероидов и ацетилсалициловой кислоты для первичной терапии [18]. После разрешения лихорадки поражение сердца маловероятно, частота рецидивов составляет 1–3%.

АРТЕРИИТ ТАКАЯСУ

Артериит Такаясу (АТ) — единственный васкулит крупных сосудов, указанный в текущей педиатрической классификации, затрагивающий аорту и ее основные ветви. АТ распространен по всему миру; по опубликованным данным, частота заболевания у европейцев составляет 1,2–2,6 : 1 000 000 в год и в 100 раз выше в Восточной Азии [53]. Дети редко страдают АТ, но заболеть могут даже младенцы [48].

Клиническая диагностика АТ представляет проблему для клиницистов. Считается, что у $1/3$ детей представлена фиброзная/стенозирующая фаза заболевания. Ошибочно полагать, что эта фаза является «неактивной» стадией заболевания, так как прогрессирующая стенозирующая болезнь может быть следствием активного воспаления при отсутствии таких лабораторных маркеров системного воспаления, как повышенная концентрация С-реактивного белка или повышенная СОЭ. К сожалению, задержка диагностики у детей случается очень часто и способствует ухудшению результатов лечения [8]. Наиболее характерные признаки болезни у детей и взрослых сходны и включают артериальную гипертензию и/или ее последствия, но полный клинический спектр симптомов АТ у детей может отличаться от симптоматики взрослых. Самым частым проявлением у детей является артериальная гипертензия (82%), за которой следуют головные боли (31%), лихорадка (29%), одышка (23%) и потеря массы тела (22%). Нарушения опорно-двигательного аппарата возникают примерно у 14–65% детей с АТ. В отличие от детей, у взрослых редко проявляется артрит или артралгия. Звук при аускультации (48%) и хромота (27%) чаще бывают у взрослых пациентов с АТ [45]. Поражения глаз у детей также редки.

При подозрении на АТ у детей или у взрослых МРТ и магнитно-резонансная ангиография (МРА), а также КТ-ангиография или комбинация этих методов помогают точно диагностировать АТ, контролировать активность заболевания; МРА и КТ-ангиография дают возможность также получить изображение поперечного сечения артериальной стенки, позволяющее определить ее толщину и выявить интрамуральное воспаление. Кроме того, МРТ сердца все чаще применяют для поиска пораженных клапанов и/или миокардита. Наконец, позитронно-эмиссионная томография с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ-ПЭТ) в сочетании с КТ-ангиографией или МРА информативна для определения метаболической активности артериальной стенки с подробной люминографией и, таким образом, предоставляет информацию о течении болезни и ее анатомических особенностях [35]. Однако чувствительность и специфичность этих методов для оценки активности АТ не определены.

У детей гистологическое исследование обычно выявляет умеренное лимфоцитарное воспаление с некоторой неоваскуляризацией, но без гранулематоза, в отличие от взрослых,

у которых в начале АТ доминирует гранулематоз. Возможно, отсутствие гранулематоза у детей объясняется небольшой длительностью заболевания к моменту забора материала [25].

Оценка активности АТ затруднена, особенно у детей. Результаты определения концентрации белков острой фазы недостаточно чувствительны, большинство клинических проявлений неспецифичны, и поражения сосудов коварно прогрессируют. Для взрослых больных разработаны две шкалы оценки активности и степени тяжести АТ: ITAS-2010 и DEI.Tak [1, 37]. Эти шкалы созданы на основе шкалы активности васкулитов Бирмингема, но с особым акцентом на сердечно-сосудистых проявлениях, преобладающих при АТ. В настоящее время продолжается работа по адаптации указанных шкал оценки тяжести и активности АТ для детей, так как некоторые показатели зависят от возраста пациента.

Кортикостероиды являются основой лечения АТ. Метотрексат, азатиоприн и циклофосфамид применяют и у детей. Опыт применения кортикостероидов и циклофосфамида в лечении 6 детей с АТ подтвердил их эффективность и безопасность при терапии АТ у больных детского возраста [43]. Полезна и анти-ФНО терапия [41]. Обнадуживают результаты анти-IL-6 терапии (применения тоцилизумаба) у взрослых с АТ, а в некоторых случаях — и у детей [34]. Для облегчения ишемии органов и артериальной гипертензии в результате сосудистого стеноза применяют хирургическое вмешательство. Однако перед выполнением процедуры реваскуляризации или другой сосудистой операции предпочтительно по возможности контролировать васкулит, поскольку вмешательство на фоне активного заболевания менее эффективно.

Пятилетняя смертность детей при АТ составляет 35%. Прогноз зависит от степени артериального поражения, возраста пациента и тяжести артериальной гипертензии. У взрослых с АТ 5-летняя выживаемость достигает 94% [44].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные контролируемых клинических исследований, необходимые для формирования руководства по принятию терапевтических решений по системным васкулитам (СВ), у детей отсутствуют, за исключением болезни Кавасаки [18]. Клинические исследования васкулитов у больных детского возраста сложны по многим причинам, включающим небольшое число пациентов, отсутствие адекватных мер для контроля исхода заболевания и определения результатов лечения. До недавнего времени четкие критерии классификации васкулитов у детей отсутствовали. Несколько успешных клинических исследований, проведенных среди взрослых пациентов с васкулитами, особенно с заболеваниями, ассоциированными с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), легли в основу разработки программ лечения детей [6, 28]. Внедрение закона «О лучших фармацевтических препаратах для детей» в США и законодательства по использованию лекарств для детей (Педиатрических правил) в Европейском Союзе позволяет исправить ситуацию, так же как и недавняя валидизация шкалы активности васкулитов у детей для оценки результатов терапии [15].

Серьезной проблемой при рассмотрении возможности клинических исследований при СВ у детей является достижение достаточного объема материала для переноса данных в клиническую практику, когда ожидаемые размеры выборки малы. Исторически это служило основным препятствием для изучения редких аутоиммунных заболеваний у детей и почти наверняка объясняет причину отсутствия клинических

исследований узелкового периартериита (УП) и артериита Такаясу. В настоящее время дизайн клинических исследований редких заболеваний, включающий байесовскую методологию, стали использовать в клинических исследованиях у детей, где недоступны размеры выборки, необходимые для традиционных исследований. Байесовский подход начинается с формальной характеристики предварительного мнения, которое затем обновляется с помощью собранных данных с использованием теоремы Байеса для формирования апостериорного (эмпирического) мнения и его переноса в клиническую практику [32]. Открытое рандомизированное клиническое исследование МУРАН по сравнению эффективности мофетила микофенолата и циклофосфида при лечении УП у детей — первое клиническое исследование васкулитов у детей, которое адаптирует дизайн клинических испытаний Байеса для преодоления барьера малых размеров выборки при таких редких заболеваниях [24]. Свою лепту в процесс изучения васкулитов вносит постоянное клиническое субтипирование. Традиционное разделение АНЦА-ассоциированных васкулитов на эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, гранулематоз с полиангиитом (ГП) и микроскопический полиангиит (МП), основанное на клиническом фенотипе, недавно оспорено на основании клинических наблюдений, данных эпидемиологии и генетики. Кластерный анализ клинических характеристик новых пациентов с ГП и МП выявил пять разных фенотипов с различными исходами: ренальный АНЦА-ассоциированный васкулит с иммунными

ми комплексами к протеиназе 3 нейтрофилов (ПРЗ-АНЦА); ренальный АНЦА-ассоциированный васкулит без ПРЗ-АНЦА; неренальный АНЦА-ассоциированный васкулит; сердечно-сосудистый АНЦА-ассоциированный васкулит; желудочно-кишечный АНЦА-ассоциированный васкулит. Особенности проявления заболевания варьируют от популяции к популяции, и для ГП более характерна цикличность, не наблюдаемая при МП. Заметна значительная разница между исходами ГП и МП. В присутствии ПРЗ-АНЦА риск рецидива васкулита выше. Как показало Европейское молекулярно-генетическое исследование АНЦА-ассоциированных васкулитов, заболевание, ассоциированное с ПРЗ-АНЦА, связано с генами *HLA-DP*, *SERPINA1* и *PRTN3*, в то время как васкулит, ассоциированный с АНЦА к миелопероксидазе нейтрофилов, связан с *HLA-DQ*-фенотипом. *SERPINA1* кодирует α_1 -антитрипсин — сериновую протеазу, которая имеет ПРЗ в качестве одной из мишеней. *PRTN3* кодирует протеиназу 3. Таким образом, иммунный ответ против аутоантигена ПРЗ является главной этиологической особенностью ПРЗ-АНЦА-ассоциированного васкулита. С учетом этих данных, возможно, необходима новая классификация, учитывающая ранее неизвестные характеристики АНЦА [54].

Таким образом, исследования васкулитов у детей быстро продвигаются вперед, но есть еще много насущных проблем. Для лучшего понимания этиопатогенеза васкулитов и разработки таргетной терапии необходимо многоцентровое сотрудничество.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aydin S. Z., Yilmaz N., Akar S., Aksu K. et al. Assessment of disease activity and progression in Takayasu's arteritis with Disease Extent Index-Takayasu // *Rheumatology (Oxford)*. 2010. Vol. 49. N 10. P. 1889–1893.
2. Bakkaloglu A., Ozen S., Baskin E., Besbas N. et al. The significance of antineutrophil cytoplasmic antibody in microscopic polyangiitis and classic polyarteritis nodosa // *Arch. Dis. Child*. 2001. Vol. 85. N 5. P. 427–430.
3. Bayrakci U. S., Baskin E., Ozen S. Treatment of Henoch-Schonlein purpura: what evidence do we have? // *Int. J. Clin. Rheumatol*. 2010. Vol. 5. P. 669–676.
4. Belostotsky V. M., Shah V., Dillon M. J. Clinical features in 17 paediatric patients with Wegener granulomatosis // *Pediatr. Nephrol*. 2002. Vol. 17. N 9. P. 754–761.
5. Bloch D. A., Michel B. A., Hunder G. G., McShane D. J. et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Patients and methods // *Arthritis Rheum*. 1990. Vol. 33. N 8. P. 1068–1073.
6. Bohm M., Fernandez M. I. G., Ozen S., Pistorio A. et al. Clinical features of childhood granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis) // *Pediatr. Rheumatol*. 2014. Vol. 12. P. 1–5.
7. Brogan P., Eleftheriou D., Dillon M. Small vessel vasculitis // *Pediatr. Nephrol*. 2010. Vol. 25. N 6. P. 1025–1035.
8. Brunner J., Feldman B. M., Tyrrell P. N., Kuemmerle-Deschner J. B. et al. Takayasu arteritis in children and adolescents // *Rheumatology (Oxford)*. 2010. Vol. 49. N 10. P. 1806–1814.
9. Cabral D. A., Uribe A. G., Benseler S., O'Neil K. M. et al.; ARChive (A Registry for Childhood Vasculitis: e-entry) Investigators Network. Classification, presentation, and initial treatment of Wegener's granulomatosis in childhood // *Arthritis Rheum*. 2009. Vol. 60. N 11. P. 3413–3424.
10. Campanillo-Marques R., Ramos F., Canhão H., Fonseca J. E. Remission induced by infliximab in a childhood polyarteritis nodosa refractory to conventional immunosuppression and rituximab // *Joint Bone Spine*. 2014. Vol. 81. N 3. P. 277–278.
11. Chartapisak W., Opastiraku S., Willis N. S., Craig J. C. et al. Prevention and treatment of renal disease in Henoch-Schönlein purpura: a systematic review // *Arch. Dis. Child*. 2009. Vol. 94. N 2. P. 132–137.
12. Chun Y. S., Park S. J., Park I. K., Chung H. et al. The clinical and ocular manifestations of Takayasu arteritis // *Retina*. 2001. Vol. 21. N 2. P. 132–140.
13. Craven A., Robson J., Ponte C., Grayson P. C. et al. ACR/EULAR-endorsed study to develop Diagnostic and Classification Criteria for Vasculitis (DCVAS) // *Clin. Exp. Nephrol*. 2013. Vol. 17. N 5. P. 619–621.
14. Dillon M. J., Eleftheriou D., Brogan P. A. Medium-size-vessel vasculitis // *Pediatr. Nephrol*. 2010. Vol. 25. N 9. P. 1641–1652.
15. Dolezalova P., Price-Kuehne F. E., Özen S., Benseler S. M. et al. Disease activity assessment in childhood vasculitis: development and preliminary validation of the Paediatric Vasculitis Activity Score (PVAS) // *Ann. Rheum. Dis*. 2013. Vol. 72. N 10. P. 1628–1633.
16. Eleftheriou D., Brogan P. A. The molecular biology and treatment of childhood systemic vasculitis // In: J. W. Homeister, M. S. Willis, eds. *Molecular and Translational Vascular Medicine*. New York: Springer, 2012. P. 35–70.
17. Eleftheriou D., Dillon M. J., Tullus K., Marks S. D. et al. Systemic polyarteritis nodosa in the young: a single-center experience over thirty-two years // *Arthritis Rheum*. 2013. Vol. 65. N 9. P. 2476–2485.
18. Eleftheriou D., Levin M., Shingadia D., Tulloh R. et al. Management of Kawasaki disease // *Arch. Dis. Child*. 2014. Vol. 99. N 1. P. 74–83.
19. Falcini F., La Torre F., Martini G. et al. Predictors of outcome in Juvenile Polyarteritis Nodosa: a multi-center study // *Clin. Exp. Rheumatol*. 2011. Vol. 29. P. 430–431.
20. García-Porrúa C., Calviño M. C., Llorca J., Couselo J. M. et al. Henoch-Schönlein purpura in children and adults: clinical differences in a defined population // *Semin. Arthritis Rheum*. 2002. Vol. 32. N 3. P. 149–156.
21. Gardner-Medwin J. M., Dolezalova P., Cummins C., Southwood T. R. Incidence of Henoch-Schönlein purpura, Kawasaki disease, and rare vasculitides in children of different ethnic origins // *Lancet*. 2002. Vol. 360. N 9341. P. 1197–1202.
22. Goldstein A. R., White R. H., Akuse R., Chantler C. Long-term follow-up of childhood Henoch-Schönlein nephritis // *Lancet*. 1992. Vol. 339. N 8788. P. 280–282.
23. Guillevin L., Pagnoux C., Seror R., Mahr A. et al.; French Vasculitis Study Group (FVSG). The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort // *Medicine (Baltimore)*. 2011. Vol. 90. N 1. P. 19–27.

24. Hampson L. V., Whitehead J., Eleftheriou D., Brogan P. Bayesian methods for the design and interpretation of clinical trials in very rare diseases // *Stat. Med.* 2014. Vol. 33. N 24. P. 4186–4201.
25. Hotchi M. Pathological studies on Takayasu arteritis // *Heart Vessels Suppl.* 1992. Vol. 7. P. S11–17.
26. Hunder G. G., Arend W. P., Bloch D. A., Calabrese L. H. et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Introduction // *Arthritis Rheum.* 1990. Vol. 33. N 8. P. 1065–1067.
27. Hung S. P., Yang Y. H., Lin Y. T., Wang L. C. et al. Clinical manifestations and outcomes of Henoch-Schönlein purpura: comparison between adults and children // *Pediatr. Neonatol.* 2009. Vol. 50. N 4. P. 162–168.
28. Jayne D. Treatment of ANCA-associated systemic small-vessel vasculitis // *APMIS Suppl.* 2009. Vol. 127. P. 3–9.
29. Jennette J. C., Falk R. J., Bacon P. A., Basu N. et al. 2012 Revised international Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitides // *Arthritis Rheum.* 2013. Vol. 65. N 1. P. 1–11.
30. Jones R. B., Tervaert J. W., Hauser T., Luqmani R. et al.; European Vasculitis Study Group. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 363. N 3. P. 211–220.
31. Kang Y., Park J. S., Ha Y. J., Kang M. I. et al. Differences in clinical manifestations and outcomes between adult and child patients with Henoch-Schönlein purpura // *J. Korean Med. Sci.* 2014. Vol. 29. N 2. P. 198–203.
32. Lilford R. J., Thornton J. G., Braunholtz D. Clinical trials and rare diseases: a way out of a conundrum // *BMJ.* 1995. Vol. 311. N 7020. P. 1621–1625.
33. Liu Y., Jesus A. A., Marrero B., Yang D. et al. Activated STING in a vascular and pulmonary syndrome // *N. Engl. J. Med.* 2014. Vol. 371. N 6. P. 507–518.
34. Mancheño B. B., Perin F., Guez Vázquez Del Rey Mdel M., Sánchez G. A. et al. Successful tocilizumab treatment in a child with refractory Takayasu arteritis // *Pediatrics.* 2012. Vol. 130. N 6. P. e1720–1724.
35. Mavrogeni S., Dimitroulas T., Chatziioannou S. N., Kitas G. The role of multimodality imaging in the evaluation of Takayasu arteritis // *Semin. Arthritis Rheum.* 2013. Vol. 42. N 4. P. 401–412.
36. Merkel P. A., Lo G. H., Holbrook J. T., Tibbs A. K. et al.; Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial Research Group. Brief communication: high incidence of venous thrombotic events among patients with Wegener granulomatosis: the Wegener's Clinical Occurrence of Thrombosis (WeCLOT) Study // *Ann. Intern. Med.* 2005. Vol. 142. N 8. P. 620–626.
37. Misra R., Danda D., Rajappa S. M., Ghosh A. et al.; Indian Rheumatology Vasculitis (IRAVAS) group. Development and initial validation of the Indian Takayasu Clinical Activity Score (ITAS2010) // *Rheumatology (Oxford).* 2013. Vol. 52. N 10. P. 1795–1801.
38. Mohammad A. J., Jacobsson L. T., Westman K. W., Sturfelt G. et al. Incidence and survival rates in Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg — Strauss syndrome and polyarteritis nodosa // *Rheumatology (Oxford).* 2009. Vol. 48. N 12. P. 1560–1565.
39. Mukhtyar C., Guillevin L., Cid M. C., Dasgupta B. et al.; European Vasculitis Study Group. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis // *Ann. Rheum. Dis.* 2009. Vol. 68. N 3. P. 310–317.
40. Navon Elkan P., Pierce S. B., Segel R., Walsh T. et al. Mutant adenosine deaminase 2 in a polyarteritis nodosa vasculopathy // *N. Engl. J. Med.* 2014. Vol. 370. N 10. P. 921–931.
41. Ozen S., Anton J., Arisoy N., Bakkaloglu A. et al. Juvenile polyarteritis: results of a multicenter survey of 110 children // *J. Pediatr.* 2004. Vol. 145. N 4. P. 517–522.
42. Ozen S., Duzova A., Bakkaloglu A., Bilginer Y. et al. Takayasu arteritis in children: preliminary experience with cyclophosphamide induction and corticosteroids followed by methotrexate // *J. Pediatr.* 2007. Vol. 150. N 1. P. 72–76.
43. Ozen S., Ruperto N., Dillon M. J., Bagga A. et al. EULAR/PRÉS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides // *Ann. Rheum. Dis.* 2006. Vol. 65. N 7. P. 936–941.
44. Park M. C., Lee S. W., Park Y. B., Chung N. S. et al. Clinical characteristics and outcomes of Takayasu's arteritis: analysis of 108 patients using standardized criteria for diagnosis, activity assessment, and angiographic classification // *Scand. J. Rheumatol.* 2005. Vol. 34. N 4. P. 284–292.
45. Rai A., Nast C., Adler S. Henoch-Schönlein purpura nephritis // *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999. Vol. 10. N 12. P. 2637–2644.
46. Samson M., Puéchal X., Devilliers H., Ribi C. et al.; French Vasculitis Study Group. Long-term outcomes of 118 patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome) enrolled in two prospective trials // *J. Autoimmun.* 2013. Vol. 43. P. 60–69.
47. Shrestha S., Sumingan N., Tan J., Alhous H. et al. Henoch Schönlein purpura with nephritis in adults: adverse prognostic indicators in a UK population // *QJM.* 2006. Vol. 99. N 4. P. 253–265.
48. Singh N., Hughes M., Sebire N., Brogan P. Takayasu arteritis in infancy // *Rheumatology (Oxford).* 2013. Vol. 52. N 11. P. 2093–2095.
49. Stone J. H., Merkel P. A., Spiera R., Seo P. et al.; RAVE-ITN Research Group. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 363. N 3. P. 221–232.
50. Tanaka F., Kawakami A., Iwanaga N., Tamai M. et al. Infliximab is effective for Takayasu arteritis refractory to glucocorticoid and methotrexate // *Intern. Med.* 2006. Vol. 45. N 5. P. 313–316.
51. Uppal S. S., Hussain M. A., Al-Raqum H. A., Nampoory M. R. et al. Henoch-Schönlein's purpura in adults versus children/adolescents: A comparative study // *Clin. Exp. Rheumatol.* 2006. Vol. 24. N 2. Suppl. 41. P. S26–30.
52. Waller R., Ahmed A., Patel I., Luqmani R. et al. Update on the classification of vasculitis // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2013. Vol. 27. N 1. P. 3–17.
53. Watts R. A., Mahr A., Mohammad A. J., Gatenby P. et al. Classification, epidemiology and clinical subgrouping of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2015. Vol. 30. Suppl. 1. P. i14–22.
54. Watts R., Al-Taiar A., Mooney J., Scott D. et al. The epidemiology of Takayasu arteritis in the UK // *Rheumatology (Oxford).* 2009. Vol. 48. N 8. P. 1008–1011.
55. Zhou Q., Yang D., Ombrello A. K., Zavialov A. V. et al. Early-onset stroke and vasculopathy associated with mutations in ADA2 // *N. Engl. J. Med.* 2014. Vol. 370. N 10. P. 911–920.
56. Zwerina J., Eger G., Englbrecht M., Manger B. et al. Churg-Strauss syndrome in childhood: a systematic literature review and clinical comparison with adult patients // *Semin. Arthritis Rheum.* 2009. Vol. 39. N 2. P. 108–115.
57. Лыскина Г. А. Системные васкулиты // *Педиатрия. Национальное руководство / Под ред. А. А. Баранова. М.: Гэотар-Медиа, 2009. Т. 1. С. 536–562. D*

Библиографическая ссылка:

Румянцев А. Г. Классификация, дифференциальная диагностика и лечение системных васкулитов у детей и взрослых // *Доктор.Ру. Гематология.* 2016. № 5 (122). С. 6–14.