

12. Vargas-Alarcon G, Zuniga J, Gamboa R, Harnandez-Pacheco G, Hesiquio R, Cruz D, et al. DNA sequencing of HLA-B alleles in Mexican patients with Takayasu arteritis. *Int. J. Cardiol.* 2000; 75: 117–122.

13. Mehra NK, Jaini R, Baramurugan A, Kanga U, Prabhakaran D, Jain S, Talwar KK, Sharma BK. Immunogenetic analysis of Takayasu arteritis in Indian patients. *Int. J. Cardiol.* 1998; 66: 127–132.

14. Seko Y. Takayasu arteritis: insights into immunopathology. *Jpn. Heart J.* 2000; 41 (1): 15–26.

15. Johnston SL, Rock RJ, Gompels MM. Takayasu arteritis: a review. *Journal of clinical pathology.* 2002; 55 (7): 481–486.

16. Покровский А.В., Зотиков А.Е., Юдин В.Л. Диагностика и лечение неспецифического аортоартериита. М.: Ирис, 2002: 144.

17. Юдин В.И. Диагностика и лечение неспецифического аортоартериита. Медицинская помощь. 1993; 3: 17–21.

18. Костина Ю.О. Эффективность базисной терапии неспецифического аортоартериита у детей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2013.

19. EULAR/PRINTO/PRES criteria and classification definition of Takayasu Arteritis, 2010.

© Подчерняева Н.С., 2016

Н.С. Подчерняева

ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ В ДЕТСКОЙ РЕВМАТОЛОГИИ: STATUS PRAESANS

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, РФ

Статья представляет собой обзор современной литературы, освещающий место глюкокортикоидов (ГК) в детской ревматологии. Приводятся данные о механизмах действия, спектре биологических эффектов ГК, побочных реакциях у детей. В обзоре представлены современные рекомендации по показаниям к применению ГК и протоколы лечения различных ревматических заболеваний: острой ревматической лихорадки, системных заболеваний соединительной ткани, системных васкулитов, ювенильного идиопатического артрита.

Ключевые слова: глюкокортикоиды, ревматические заболевания, лечение, дети.

N.S. Podchernyaeva

GLUCOCORTICOIDS IN PEDIATRIC RHEUMATOLOGY: STATUS PRAESANS

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

The article reviews contemporary literature about glucocorticoids (GC) position in pediatric rheumatology. It explains action mechanisms, biological effects spectrum, adverse reactions to GC in children. This review summarizes current recommendations for GC use indications and treatment protocols of different rheumatic diseases: acute rheumatic fever, systemic connective tissue diseases, systemic vasculitis, juvenile idiopathic arthritis.

Keywords: glucocorticoids, rheumatic diseases, treatment, children.

Введение глюкокортикоидов (ГК) в ревматологическую практику радикально изменило прогноз при ревматических заболеваниях (РЗ), аналогично тому, как создание пенициллина открыло новую эпоху в лечении инфекций. Эффект от применения Ф. Хенчем гидрокортизона при

ревматоидном артрите (РА), а затем системной красной волчанке (СКВ) в 1949–1950 гг. был настолько очевидным, что никогда не ставился под сомнение, и ГК стали широко использовать для лечения различных РЗ. Однако, несмотря на почти 70-летний опыт, рекомендации по показа-

Контактная информация:

Подчерняева Надежда Степановна – д.м.н., проф. каф. детских болезней лечебного факультета, зав. НИО педиатрии НИЦ ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» МЗ РФ

Адрес: Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Тел.: (916) 327-27-20, E-mail: n-cherny2011@mail.ru

Статья поступила 6.06.16, принята к печати 15.07.16.

Contact Information:

Podchernyaeva Nadezhda Stepanovna – MD., prof. of Pediatric Diseases Department, Medical Faculty; Head of Pediatrics Research Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Address: Russia, 119991, Moscow, Trubetskaya str.. 8/2

Tel.: (916) 327-27-20, E-mail: n-cherny2011@mail.ru

Received on Jun. 6, 2016, submitted for publication on Jul. 15, 2016.

ниям к назначению, дозах, длительности применения и схемах отмены ГК остаются предметом активной дискуссии.

ГК вызывают множество эффектов, так как оказывают влияние на большинство клеток организма. Они обладают противовоспалительным, десенсибилизирующим, противоаллергическим и иммунодепрессивным действием, противовоспалительными и антиоксидантными свойствами, минералокортикоидной активностью и оказывают значительное влияние на все виды обмена: углеводный, белковый, жировой и минеральный.

Различают два механизма действия ГК. Геномный механизм осуществляется посредством связывания специфических цитоплазматических рецепторов и наблюдается при любых дозировках, проявляясь не ранее, чем через 30 мин после образования гормон-рецепторного комплекса. Фундаментальным механизмом геномного действия ГК является регулирование транскрипции генов, контролирующей синтез протеинов и ДНК. Негеномные эффекты ГК являются результатом прямого физико-химического взаимодействия с биологическими мембранами и/или стероид-селективными мембранными рецепторами, развиваются под влиянием более высоких дозировок и проявляются через несколько секунд или минут.

Введение ГК в организм может осуществляться различными способами. При локальном нанесении на кожу достигается большая концентрация в области очага поражения, чем при оральном применении, что определяет больший локальный эффект [1]. Внутрисуставное введение ГК пролонгированного действия обычно производится на фоне базисной терапии и позволяет быстрее купировать синовит и предотвратить формирование контрактур.

Для системной терапии применяют ГК средней продолжительности действия ($T_{1/2}$ биол. — 18–36 ч) — преднизолон (ПрЗ) или метилпреднизолон (МП). Дозу препарата определяют в зависимости от активности и клинических проявлений РЗ, индивидуальных особенностей больного и с учетом результатов предшествующего лечения. Суточные дозы ГК в преднизолоновом эквиваленте принято разделять на низкие (менее 7,5 мг), средние (от 7,5 до 30 мг), высокие (от 30 до 100 мг) и очень высокие (более 100 мг).

Лечение максимальной дозой ПрЗ обычно проводят в течение 2–4–6 недель до достижения значимой положительной динамики, затем дозу постепенно уменьшают до поддерживающей (в среднем 0,2 мг/кг/сут или менее). Неоправданно длительное лечение высокими дозами приводит к развитию выраженных побочных эффектов, напротив, слишком быстрое снижение дозы ПрЗ иногда вплоть до полной отмены может сопровождаться реактивацией патологического процесса или развитием «синдрома отмены», с клиникой «псевдоревматизма» или «псевдоопухли мозга».

Показано, что супрессия гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) сохраняется после отмены ГК до 1 года даже у больных, получавших их в дозе 10 мг/сут в течение 3 недель и более, поэтому при быстрой отмене возможно появление признаков надпочечниковой недостаточности. Если лечение ГК продолжалось менее недели, его можно прекратить без снижения дозы; если 1–3 недели — темп снижения должен определяться состоянием пациента и активностью заболевания. Если пациент принимал ГК более 3 недель, суточную дозу можно относительно быстро снижать до «физиологической», а затем медленно, оценивая состояние ГГНС. Для пациентов, которые принимают ежедневно дозу ГК эквивалентную 30 мг гидрокортизона или имеют свидетельства нарушения функции ГГНС, при стрессах необходимо дополнительно вводить ГК внутримышечно или внутривенно каждые 6 ч в течение 24 ч, а затем снижать дозу до исходной, но не более, чем на 50% в сутки [2].

Универсальные схемы снижения дозы ГК не согласованы. Возможно снижение дозы ГК на 5–10 мг/сут каждые 2–4 недели до 20 мг и затем на 2,5–5 мг/сут каждые 2–4 недели до поддерживающей дозы (10 мг/сут у взрослых) [3]. Для удобства расчета можно снижать суточную дозу препарата на 5–10% каждые 7, затем 10 и 14 дней в зависимости от скорости развития терапевтического эффекта, реакции больного на предыдущее снижение и выраженности побочного действия ГК, таким образом, чтобы через 6–12 мес от начала лечения снизить дозу до поддерживающей.

У больных, длительно получавших ГК, при снижении дозы до 7,5 мг ПрЗ (6 мг/сут МП) дальнейшее снижение дозировки следует проводить на 1 мг в месяц, так как время восстановления функции ГГНС может достигать одного года.

Пульс-терапия (ПТ) предполагает внутривенное введение более 250 мг ГК в сутки. Наиболее часто используют МП в дозе 1000 мг на одно введение у взрослых и в дозе 10–30 мг/кг у детей (не более 1000 мг), реже применяют дексаметазон. Инфузии обычно проводят трижды в течение 3 последовательных дней, при необходимости удлиняют курс до 5 дней или вводят ГК через день. ПТ ГК вызывает более быстрый, более длительный и более выраженный иммуносупрессивный эффект по сравнению с пероральной терапией посредством как геномного, так и негеномного механизмов действия [4]. В некоторых случаях ПТ позволяет преодолеть резистентность к пероральными ГК, использовать их в меньшей дозе внутрь и быстрее начать ее снижение (стероидосберегающий эффект), что уменьшает выраженность побочных реакций.

ПТ ГК в меньшей степени подавляет функциональную активность ГГНС по сравнению с пероральной терапией. После внутривенного введения МП снижение эндогенного кортизола и

супрессия ГГНС отмечается в течение 2–3 дней, а после перорального приема 20 мг ПрЗ в течение 5 дней – несколько месяцев [5].

Побочные реакции ГК многообразны, их частота, характер и выраженность зависят от длительности лечения, кумулятивной дозы, способа введения препарата, наличия у пациента коморбидных состояний и других факторов [6]. При топическом применении ГК возможны изменения цвета и атрофия кожи и подкожной клетчатки, а также появление системных эффектов. При системной терапии ГК могут развиваться нежелательные изменения со стороны многих органов и систем. Побочные эффекты ГК у детей сходны с таковыми у взрослых. Кроме того, при длительном приеме в дозе более 0,2–0,3 мг/кг/сут в преднизолоновом эквиваленте ГК могут вызывать нарушение роста и полового развития. Риск возрастает при использовании больших доз, особенно при их дробном приеме в течение дня. Утренний прием ГК уменьшает опасность угнетения ГГНС, так же как и альтернирующая терапия (прием препаратов короткого действия через день), но, как показал наш опыт, она сопряжена с большей частотой обострений и хуже переносится больными. Частота побочных реакций при проведении ПТ ГК у детей достигает 10% [7], из них наиболее часто отмечаются нарушения поведения, психопатические реакции, нарушения сна; реже отмечаются головная боль, рвота, повышение или снижение артериального давления (АД), тахикардия, гипергликемия.

Современные рекомендации по применению ГК при РЗ у детей основаны преимущественно на результатах небольших рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), анализе отдельных случаев или заимствованы из терапевтической практики, предлагаемые схемы существенно варьируют. Кардинальным направлением является повышение безопасности ГК-терапии за счет уменьшения их кумулятивной дозы без снижения эффективности.

Острая ревматическая лихорадка (ОРЛ) остается актуальной общемедицинской проблемой. Поскольку триггером ОРЛ является инфекция, вызванная β -гемолитическим стрептококком группы А (БСГА), в остром периоде препаратами первой линии остаются антибиотики пенициллинового ряда. Наиболее эффективным методом профилактики рецидива и прогрессирования ревматического кардита служит введение бензатина бензилпенициллина внутримышечно каждые 3–4 недели в течение длительного времени (от 5 лет вплоть до пожизненного срока) после активного эпизода [8].

Поскольку в патогенезе ОРЛ, кроме прямого токсического воздействия ферментов БСГА, имеет место формирование иммунного ответа на антигены БСГА, в результате которого образуются антитела (АТ), перекрестно реагирующие с антигенами синовиальной мембраны суставов, ЦНС, сарколеммы кардиомиоцитов, клапанов

сердца, кожи и некоторых других тканей (феномен «молекулярной мимикрии»), в качестве патогенетических преимущественно у детей и подростков используют ГК.

Показанием к назначению ГК в острой фазе заболевания является наличие тяжелого или умеренно выраженного кардита, особенно при наличии экссудативного перикардита или тяжелого панкардита. Согласно отечественным рекомендациям [9], ПрЗ следует назначать в дозе 0,7–0,8 мг/кг/сут (подросткам – 20–30 мг/сут) до достижения терапевтического эффекта (обычно 2 недели) с последующим снижением на 2,5 мг/сут каждые 5–7 дней вплоть до полной отмены и переходом на лечение нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС).

Зарубежными ревматологами предложено более интенсивное лечение, продолжительность которого после установления диагноза ОРЛ должна составлять не менее 12 недель. Рекомендуют назначать ПрЗ перорально в дозе 2 мг/кг/сут (не более 80 мг/сут) до нормализации СОЭ (обычно 2 недели) с последующим снижением дозы на 2,5–5 мг/сут каждые 3 дня в течение 2–4 недель до полной отмены. Затем назначают аспирин в дозе 50–75 мг/кг/сут, таким образом, чтобы общая длительность терапии достигала 12 недель. Либо лечение ПрЗ в аналогичной дозе рекомендуют проводить в течение 3–4 недель с последующим медленным снижением дозы и полной отменой не ранее, чем через 10–12 недель. При отсутствии ответа на пероральное лечение ГК следует использовать ПТ МП в дозе 30 мг/кг/сут в течение 3 дней [10].

Почти в половине случаев заболевание приобретает хроническое течение. Результаты системного анализа свидетельствуют, что ни аспирин, ни ГК не улучшают исход ревматического кардита через 1 год после установления диагноза [11].

При слабовыраженном ревмокардите, артрите без кардита, низкой активности процесса (СОЭ < 30 мм/ч), необходимости длительного лечения после стихания высокой активности и отмены ГК, повторной ОРЛ на фоне ревматического порока сердца показаны диклофенак или аспирин в течение 1,5–2 мес; при необходимости лечение НПВС можно продолжить до нормализации показателей воспалительной активности (3–5 мес).

Кожные и суставные проявления ОРЛ не требуют назначения ГК. Общеизвестно, что ГК и НПВС неэффективны в лечении хореи. Результаты небольшого РКИ показали, что внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ) и плазмаферез в большей степени способствуют уменьшению выраженности хореи через 1 мес, чем короткий курс ГК per os [12]. Для уменьшения выраженности гиперкинезов назначают препараты вальпроевой кислоты и карбамазепин.

Системная красная волчанка (СКВ) является одним из наиболее клинически полиморф-

ных ПрЗ, ввиду чего протоколы лечения существенно варьируют в зависимости от активности и ведущих проявлений заболевания. СКВ у детей протекает более тяжело, с более быстрым и значительным поражением органов и требует более интенсивного лечения.

Для лечения кожных поражений рекомендуется использовать топические ГК коротким курсом или ингибиторы кальциневрина и солнцезащитные кремы (SFR50) в сочетании с гидроксихлорохином (ГХХ) в дозе 6–6,5 мг/кг должного веса/сут перорально [13, 14]. Эта терапия эффективна у 75% пациентов [15, 16]. Системная терапия ГК необходима для лечения буллезных изменений, некротизирующего васкулита, волчаночного панникулита, многоформной эритемы, подострой кожной волчанки [17].

Суставной синдром быстро купируется при назначении ГК в высоких дозах, показанием для применения которых является наличие активной СКВ с висцеральной симптоматикой. При ее отсутствии для лечения кожно-суставной формы СКВ назначают ГК в низких или средних дозах в сочетании с ГХХ или метотрексатом (МТТ) [18, 19].

Для лечения СКВ с поражением висцеральных органов стартовая пероральная доза ПрЗ в большинстве случаев составляет 1 (0,5–2) мг/кг/сут.

Наибольшее число рекомендаций, основанных на результатах РКИ, предложено для лечения волчаночного нефрита (ВН), исход которого в значительной степени определяет прогноз заболевания в целом. Лечение ВН разделяют на 2 фазы: фазу индукции ремиссии и фазу ее поддержания. Рекомендации разработаны экспертами Европейской лиги против ревматизма, Европейской ассоциации нефрологов и Европейской ассоциации диализа и трансплантации (EULAR/ERA-EDTA) [20] и Американской коллегии ревматологов (ACR) [21].

ВН I и II классов (ВОЗ) не требует дополнительной терапии, кроме ГК и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Пролиферативный ВН III, IV классов (ВОЗ) требует агрессивной терапии. Индукционную терапию ВН следует начинать с ПТ МП с последующим переходом на пероральную терапию ПрЗ в сочетании с ПТ циклофосфамидом (ЦФ) (0,5–0,75 г/м² 1 раз в мес в течение 6 мес или 500 мг № 6 с интервалом в 2 недели до достижения кумулятивной дозы 3 г для взрослых) или пероральным приемом микофенолата мофетила (ММФ), поскольку доказано, что монотерапия ГК менее эффективна. Большинство авторов предлагает начинать с пероральной дозы ПрЗ 0,5–1 мг/кг/сут со снижением до 5–10 мг/сут в поддерживающей фазе лечения [22]. Корреляции эффективности терапии с дозой ГК не отмечено. Успех лечения ВН зависит от множества факторов: уровня гломерулярной фильтрации, индекса хронизации, сопутствующей терапии, расы и

др. [17]. Для лечения ВН V класса с массивной протеинурией рекомендуют ММФ в сочетании с пероральной терапией ГК.

При отсутствии эффекта от лечения ГК в сочетании с ЦФ, ММФ и азатиоприном (АЗА) в качестве терапии второй линии используют ритуксимаб.

Для поддержания ремиссии необходим длительный прием ГК в низких дозах в сочетании с АЗА или ММФ в течение не менее 3 лет с момента ее индукции. С целью максимально возможного снижения дозы ГК достаточной для поддержания ремиссии предписывают длительную терапию ГХХ [23].

Большой интерес вызывают данные об успешном лечении ВН средними дозами ГК (≤ 30 мг/сут) с более быстрым, чем обычно, снижением, в сочетании с ПТ МП (125–250 мг/сут), ГХХ и иммуносупрессантами (обычно ЦФ). Авторы отмечают меньшую частоту побочных эффектов и более раннее достижение ответа [24, 25].

Подходы к лечению нервно-психических расстройств (НПР) при СКВ нуждаются в дальнейшем совершенствовании, так как основаны на результатах небольшого количества исследований. Как известно, АСР выделено 19 различных вариантов НПР при СКВ. Наиболее частыми у детей являются головные боли, включая мигрень, судороги, депрессию [26], когнитивные нарушения.

Причины появления НПР при СКВ различны и, кроме собственно иммунопатологического процесса, могут быть обусловлены ишемическими расстройствами при наличии антифосфолипидных антител (АФЛ) и/или других тромбогенных факторов, инфекцией, побочным действием лекарств, метаболическими нарушениями, в частности, уремией, и др. [27]. В связи с этим для определения оптимальной тактики лечения принципиальное значение имеет установление генеза имеющихся у больного нарушений.

Рекомендации Европейской лиги против ревматизма (EULAR) по лечению НПР при СКВ у взрослых включают 3 группы препаратов: иммуносупрессанты, антикоагулянты и антиагреганты, симптоматические средства [28]. Опубликовано лишь одно РКИ, свидетельствующее, что для лечения тяжелых НПР (при исключении инсульта), включая судороги, неврит зрительного нерва, нейропатию, кому, общемозговую симптоматику и поперечный миелит, комбинация ГК и ЦФ эффективнее монотерапии ГК [29]. Эксперты EULAR также рекомендуют ГК в сочетании с иммуносупрессантами для лечения НПР, обусловленных иммунными механизмами (острого нарушения сознания, асептического менингита, миелита, поражения черепных и периферических нервов). При рефрактерности к лечению добавляют плазмаферез, ВВИГ, может быть использован ритуксимаб.

Антикоагулянты и антиагреганты показаны при НПР, обусловленных АФЛ, особенно при

тромботической цереброваскулярной симптоматике.

Гематологические нарушения – умеренная лейкопения или тромбоцитопения не требуют дополнительного лечения. При выраженной лейкопении, глубокой тромбоцитопении, гемофагоцитарном синдроме или апластической анемии используют интенсивную ПТ МП в дозе 30–40 мг/кг/сут № 3, затем ПрЗ перорально в дозе 1–2 мг/кг/сут. ГК следует комбинировать с ВВИГ, ЦФ, плазмаферезом или ритуксимабом, что позволяет добиться ответа у 70% больных. Аутоиммунная гемолитическая анемия требует менее интенсивного лечения ПТ МП в дозе 500 мг № 3 с последующим применением ПрЗ перорально в дозе 30 мг/сут [17].

В настоящее время проводятся исследования возможности проведения индукционной терапии СКВ без оральных ГК, с использованием альтернативных препаратов – ритуксимаба и ММФ, по результатам которых протоколы лечения, возможно, будут усовершенствованы.

Ювенильный дерматомиозит (ЮДМ). ГК изменили прогноз при ЮДМ, и, несмотря на хорошо известные осложнения, остаются препаратами первого ряда в его лечении. ГК эффективно подавляют активность мышечного воспаления, 60–80% больных демонстрируют быстрое улучшение мышечной силы [30, 31]. Стартовая доза ПрЗ обычно составляет 1 (0,5–2) мг/кг/сут (не более 60 мг/сут) per os в зависимости от тяжести состояния больного и активности заболевания. Высокие дозы ПрЗ назначают на 2–4–6 недель с последующим снижением в течение 3–6 мес. Минимальная длительность терапии должна составлять не менее 10–12 мес [30], но с учетом возможных рецидивов активную терапию рекомендуется сопровождать низкодозной поддерживающей терапией ГК в течение 1–3 лет [32]. Для лечения пациентов с ограниченными кожными поражениями рекомендует дополнительно использовать топические ГК [33].

Для лечения больных с тяжелым поражением кожи, выраженной мышечной слабостью (дисфагией, поражением дыхательных мышц), интерстициальным поражением легких, тяжелым миокардитом в начальном периоде ЮДМ следует использовать ПТ МП в дозе 500–1000 мг/сут в течение 3–5 дней [34, 35]. Раннее использование ПТ способствует преодолению плохой абсорбции оральных ГК, обусловленной васкулопатией, часто наблюдающейся у детей с ЮДМ, и позволяет быстрее снизить активность заболевания. В более поздние сроки ПТ МП может быть использована при рецидивах или длительно сохраняющейся активности процесса [36–38]. Имеются данные, что агрессивная терапия в начальном периоде ЮДМ ассоциирована с более редким развитием кальциноза [30].

Вместо МП возможно использовать дексаметазон. Результаты недавнего РКИ не подтвердили более высокой эффективности дексаметазона

(6 курсов по 40 мг/сут в течение 4 дней перорально с интервалом в 28 дней) по сравнению с традиционной терапией ПрЗ (70–90 мг/сут в течение 28 дней с последующим снижением), но было отмечено более редкое развитие побочных эффектов [39].

ГК рекомендуется комбинировать с базисными препаратами, что позволяет быстрее добиться снижения активности заболевания и уменьшить кумулятивную дозу. Предпочтителен МТТ (10–15 мг/м² в нед), который имеет лучший профиль безопасности [40]. Можно использовать циклоспорин, который эффективен при миозите и интерстициальной болезни легких, ЦФ – при эрозивно-язвенном поражении желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), ММФ или АЗА. В качестве инициальной терапии тяжелого ЮДМ при недостаточном ответе на ГК к лечению добавляют ВВИГ (1–2 г/кг внутривенно каждые 2 недели № 3, затем ежемесячно), что позволяет добиться более быстрого наступления эффекта без дополнительной иммуносупрессии [41].

В 2010 г. ревматологами альянса CARRA (The Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance) были предложены 3 протокола лечения тяжелых вариантов ЮДМ:

1) ПрЗ в дозе 2 мг/кг/сут в сочетании с ММТ (15 мг/м² или 1 мг/кг);

2) то же + ПТ МП в дозе 30 мг/кг (не более 1000 мг) в течение 3 дней, а затем один раз в неделю;

3) то же + ПТ МП + ВВИГ (2 г/кг каждые 2 недели, затем ежемесячно) [42].

В последние годы обнадеживающие результаты получены при применении ритуксимаба, что позволяет уменьшить дозы ГК [43], предпринимаются попытки использовать анти-ФНО α (этанерсепт).

Ювенильная склеродермия представлена ограниченной склеродермией (ЮОСД) и системной склеродермией (ЮССД).

Препаратом первого ряда для лечения большинства субтипов ОСД является МТТ в дозе от 0,3–0,5 мг/кг/нед до 1 мг/кг/нед (максимально 25 мг) подкожно или 15 мг/м² (не более 20 мг) 1 раз в неделю per os на протяжении 24 месяцев в сочетании с фолиевой кислотой [44, 45]. МТТ эффективен у 2/3 больных, способствует регрессу имеющихся и предотвращает появление новых очагов.

В детской практике для лечения ОСД достаточно активно используют ГК. При небольшой площади поражения возможно ограничиться применением топических ГК и ингибиторов кальциневрина. При неэффективности монотерапии МТТ, а также при наиболее тяжелых вариантах ОСД с поражением лица, опорно-двигательного аппарата, при глубоком и распространенном поражении кожи и подлежащих тканей с риском формирования значительных косметических дефектов или развитии функциональных нарушений проводят системную терапию

ГК. Применяемые дозы ПрЗ *per os* варьируют от 0,5–1 мг/кг/сут, что совпадает с протоколами принятыми в нашей клинике, до 2 мг/кг/день (не более 50–60 мг/сут) с последующим снижением дозы до 0,25–0,5 мг/кг/сут [44–46]. Монотерапия ПрЗ ассоциирована с повышенным риском обострений, поэтому предпочтительнее комбинированная терапия, чаще всего с МТТ [48].

Экспертами группы CARRA предложены 3 схемы лечения ОСД различной интенсивности: 1) монотерапия МТТ 1 мг/кг/нед (максимально 25 мг) подкожно; 2) МТТ в той же дозе + ПТ МП из расчета 30 мг/кг (не более 1000 мг/день) для детей внутривенно в течение 3 последовательных дней в месяц в течение 3 мес (всего 9 введений) или 30 мг/кг (не более 1000 мг/день) 1 раз в неделю в течение 12 недель (всего 12 введений); 3) МТТ в той же дозе + ПрЗ перорально в дозе 2 мг/кг/сут (не более 60 мг/сут) на 2–4 недели; к концу 8-й недели доза ПрЗ должна быть снижена до 50% от исходной, к концу 16-й недели – до 25%, к концу 24-й недели – до 12,5%; к концу 48-й недели ПрЗ должен быть отменен [45].

При неэффективности или непереносимости МТТ ГК сочетают с циклоспорином, ММФ, пеницилламином или ГХХ, однако результаты проведенных исследований достаточно противоречивы, и показания требуют уточнения.

Недавние исследования показали, что около 1/3 больных ограниченной и половина больных диффузной ЮССД получают ГК, хотя доказательства эффективности их применения не очевидны. Использование ГК в дозе более 15 мг/сут в течение первых 4 лет после начала заболевания сопряжено с риском развития почечного криза, особенно у пациентов с ранней диффузной ССД или при наличии АТ к РНК-полимеразе III, что ограничивает показания к их применению, в частности, ГК не рекомендуют для лечения кожных поражений [49, 50]. Для лечения прогрессирующей диффузной ССД препаратами выбора являются ЦФ, ММФ, ВВИГ и ритуксимаб.

Наиболее часто ГК при ССД используют для лечения артрита и/или миозита. Низкие дозы (10–15 мг/сут) перорально могут контролировать течение артрита, несколько более высокие дозы необходимы для лечения миозита, что значительно улучшает качество жизни пациентов. Монотерапия ГК менее эффективна и нередко вызывает побочные реакции [51], поэтому при выраженных суставно-мышечных изменениях ГК обычно сочетают с МТТ, ГХХ, при артрите – с лефлюнамидом [49].

ГК в сочетании с ПТ ЦФ рекомендуют при ССД для лечения интерстициального поражения легких, что приводит к улучшению функциональных показателей и качества жизни в целом. С учетом токсичности ЦФ оценивается возможность его замены на ММФ.

В качестве альтернативы ГК при ССД все активнее рассматривают биологические препа-

раты (БП), в частности, обнадеживают результаты применения абатацепта и тоцилизумаба для лечения рефрактерного полиартрита и миопатии [52].

Системные васкулиты (СВ). В настоящее время ГК остаются препаратами выбора для лечения ювенильных форм СВ, однако за исключением синдрома Кавасаки доказательная база недостаточная. С целью создания согласованных рекомендаций по лечению СВ у детей был создан проект SHARE (Single-Hub Access for Pediatric Rheumatology in Europe), предложения экспертов которого частично представлены в публикациях [53].

IgA-васкулит (Геноха–Шенлейна) (IgA-V). У большинства детей IgA-васкулит имеет моноклическое течение и проявляется лишь пурпурой, не требуя специфического лечения. Тяжелые кожные поражения могут потребовать назначения ГК; короткий курс (2 недели) ПрЗ в дозе 1 мг/кг/сут перорально приводит к уменьшению их выраженности в течение первого месяца болезни [54]. Суставной синдром хорошо отвечает на НПВС.

Общепринятым показанием к назначению ГК является абдоминальный синдром. Установлено, что ПрЗ (1–2 мг/кг/сут перорально) уменьшает тяжесть и продолжительность абдоминального синдрома в течение 2 недель лечения, причем положительная динамика отмечается уже через 24 ч после его назначения [55, 56]. Вместе с тем не доказано, что раннее назначение ПрЗ снижает частоту инвагинации, потребности в госпитализации или хирургическом вмешательстве [54]. С учетом относительной редкости тяжелых осложнений при абдоминальном синдроме ГК не следует широко использовать для их профилактики.

Вопреки отдельным публикациям результаты мета-анализа продемонстрировали, что ГК не предотвращают развитие нефрита у детей с IgA-васкулитом через 1, 3, 6 и 12 мес после начала заболевания [57]. Отсутствие протективного эффекта ПрЗ (1 мг/кг/сут 2 недели, затем снижение дозы до отмены через 2 недели) было установлено и при длительном катамнестическом наблюдении [58].

ГК остаются в арсенале средств, используемых для лечения IgA-нефрита. Согласно алгоритму SHARE, дети с умеренной изолированной гематурией без нарушения функции почек или с транзиторной умеренной протеинурией не требуют специального лечения, поскольку имеют хороший прогноз. Больным с выраженной протеинурией и/или нарушением гломерулярной фильтрации, а также с персистирующей протеинурией рекомендуется проведение биопсии почки для определения тактики ведения. Препаратами выбора в лечении активного нефрита остаются ГК *per os*. Лечение больных с тяжелым нефритом следует начинать с ПТ МП, а в наиболее тяжелых случаях (при быстро про-

грессирующем гломерулонефрите, при наличии нефротического синдрома) требуется проведение ПТ ЦФ, возможно в комбинации с плазмаферезом. У больных с менее тяжелым поражением почек иммуносупрессанты (АЗА, ММФ, внутривенно ЦФ) рассматриваются в качестве препаратов второй линии [53]. К лечению рекомендуют добавлять ингибиторы АПФ и проводить тонзиллэктомию [59]. Примерно у $1/3$ больных с IgA-васкулитом отмечаются рецидивы, чаще у детей старше 8 лет с поражением почек. Недавние исследования показали, что ГК не имеют преимуществ над плацебо в предотвращении рецидивов спустя 1 мес.

Синдром Kawasaki (СК). Препаратами выбора для лечения СК в острой фазе являются аспирин (30–50 мг/кг/сут) и ВВИГ (2 г/кг), назначение которых в сроки до 10-го дня болезни достоверно снижает риск формирования аневризм коронарных артерий (АКА). Результаты ретроспективных исследований указывали на неэффективность лечения ГК и даже на его ассоциацию с повышенным риском формирования АКА [60]. Вместе с тем появились сообщения о пациентах, не отвечающих на введение ВВИГ, и были определены предикторы, позволяющие прогнозировать резистентность к ВВИГ при полном и неполном СК [61, 62].

На основании мета-анализа [63] было установлено, что пациенты, получавшие ВВИГ в сочетании с ГК, значительно реже имели АКА, чем получавшие лишь ВВИГ (7,6% против 18,9%), при этом существенных различий в частоте тяжелых побочных эффектов отмечено не было. По результатам было сделано заключение, что ГК в сочетании с ВВИГ могут быть использованы в качестве стартовой терапии при тяжелом СК для снижения риска формирования АКА.

По мнению экспертов SHARE [53], комбинация ГК с ВВИГ и аспирином в качестве терапии первой линии при СК может быть использована у больных группы высокого риска: 1) не ответивших на ВВИГ; 2) у тяжелых больных: маленьких детей в возрасте до 12 мес; у детей с признаками активного воспаления, включающими персистирующий высокий уровень СРБ несмотря на введение ВВИГ, нарушение функции печени, гипоальбуминемию и анемию; 3) у больных с признаками гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза или шока; 4) у пациентов, уже имеющих АКА или аневризмы периферических артерий с признаками воспаления; 5) при наличии предикторов резистентности к ВВИГ (счет Kobayashi ≥ 5). Схемы применения ГК следующие: 1) МП (0,8 мг/кг внутривенно дважды в сутки) в течение 5–7 дней или до нормализации СРБ, затем ПрЗ перорально в дозе 2 мг/кг/сут с отменой через 2–3 недели; 2) МП (10–30 мг/кг внутривенно) в течение 3 дней, затем ПрЗ 2 мг/кг в течение 7 дней или до нормализации СРБ с последующей отменой в течение 2–3

недель. При отсутствии эффекта через 48 ч следует начать лечение инфликсимабом.

Неспецифический аортоартериит (НАА) (болезнь Такаясу). Наиболее распространенный подход к лечению НАА предполагает использование ГК перорально в средних или высоких дозах в сочетании с иммуносупрессантами (ММФ, ПТ ЦФ, АЗА) для индукции ремиссии, с последующим назначением ГК в низких дозах обычно в комбинации с ММТ для поддержания ремиссии в течение 3 лет [64].

Несмотря на активную комбинированную терапию, прогноз при НАА у детей остается неблагоприятным, особенно у заболевших в возрасте 5 лет и младше. Летальность через 5 лет достигает 27–35% [65]. В связи с этим в последние годы для лечения НАА предпринимаются попытки использования БП, в частности, ингибиторов ФНО α и ингибитора ИЛ6 тоцилизумаба, клиническое исследование эффективности которого при НАА завершается у взрослых.

Узелковый полиартериит (УП) у детей может быть представлен двумя различными формами: классической, при которой в патологический процесс вовлекаются висцеральные артерии, и ювенильной, при которой преимущественно отмечается поражение периферических артерий.

Традиционная терапия УП включает ГК в сочетании с ЦФ (внутривенно или перорально) [66]. При классическом УП, протекающем с высокой артериальной гипертензией, применение ПрЗ в высоких дозах проблематично, поэтому обычно используют средние дозы, продолжительность лечения которыми составляет 6–12 месяцев [64].

По мнению экспертов SHARE, для лечения тяжелых форм УП можно применять ГК в комбинации с ПТ ЦФ, однако с учетом риска развития необратимых побочных эффектов вместо ЦФ у детей желательнее применять альтернативные препараты, например, ММФ [53]. Начато клиническое исследование «MYPAN» по сравнительной оценке эффективности ПТ ЦФ и ММФ в комбинации с ГК при УП у детей.

В литературе имеются сообщения об успешном применении БП (ингибиторов ФНО α и ритуксимаба) при неэффективности стандартной терапии при УП у детей, однако для объективной оценки должны быть проведены РКИ.

При ювенильной форме УП лечение начинают с ПТ МП, затем ПрЗ назначают перорально в дозе 1–1,5 мг/кг/сут в течение 4–6 недель в сочетании с ПТ ЦФ, затем дозу ПрЗ снижают до поддерживающей, которую рекомендуется принимать в течение не менее 2 лет. При наличии тяжелого тромбоангиитического синдрома для повышения эффективности к лечению следует подключать плазмаферез синхронно с ПТ ЦФ и МП, проводить антикоагулянтную терапию [64].

АНЦА-ассоциированные васкулиты (АНЦА-АВ) включают гранулематоз с полиан-

гиитом (гранулематоз Вегенера), микроскопический полиангиит (МПА) и эозинофильный гранулематозный полиангиит (синдром Чарджа–Стросе).

Прогноз при АНЦА-АВ в первую очередь зависит от тяжести поражения почек, поэтому терапия направлена на сохранение их функционального потенциала. Интенсивная иммуносупрессивная терапия эффективна и для лечения поражения легких, но у детей при гранулематозе с полиангиитом и МПА они наблюдаются реже, чем у взрослых. Рекомендации по лечению АНЦА-АВ основаны на результатах 12 относительно недавних КИ, организованных Европейской группой по изучению васкулитов (EUVAS), но лишь в два из них были включены пациенты детского возраста [67].

Препаратами первой линии при АНЦА-АВ остаются ГК, которые следует сочетать с ЦФ, поскольку установлено, что частота достижения ремиссии через 6 мес при использовании ЦФ и МТТ per os сходная, однако при использовании последнего рецидивы наблюдаются чаще [68]. ММФ сопоставим по эффективности с ПТ ЦФ по частоте достижения ремиссии через 6 мес, однако уступает ЦФ по ее поддержанию [69].

Частота наступления ремиссии и обострений при лечении ЦФ в течение 3–6 мес или 12 мес с переходом на АЗА достоверно не различается. ПТ ЦФ предпочтительнее, поскольку не уступает в эффективности пероральной терапии, но позволяет уменьшить кумулятивную дозу на 50% и сопряжена с более редким развитием тяжелых осложнений (нейтропения, сепсис).

С учетом изложенного для индукции ремиссии при АНЦА-АВ рекомендовано использовать ГК в сочетании с ПТ ЦФ (6–10 внутривенных введений в дозе 500–1000 мг/м², не более 1200 мг на введение) каждые 3–4 недели [70].

Опубликованы данные о положительной роли плазмафереза в лечении тяжелого поражения почек при АНЦА-АВ у детей [71]. Начато исследование PEXIVAS (NCT00987389) по сравнительной оценке эффективности 4 режимов: ГК перорально в уменьшенной дозе по сравнению со стандартным режимом с или без плазмафереза у взрослых с нефритом.

С целью индукции ремиссии при наиболее тяжелых формах АНЦА-АВ у взрослых в последние годы успешно используется ритуксимаб, в т.ч. предложена комбинация этого препарата с ЦФ. Инициировано исследование PEPRS (NCT017506097) для оценки эффективности и безопасности ритуксимаба в дебюте или при рецидиве АНЦА-АВ у детей.

По мнению экспертов EUVAS, для поддержания ремиссии следует использовать низкие дозы ГК с АЗА, а при его неэффективности – ММФ или МТТ [53, 72].

Ювенильный идиопатический артрит

(ЮИА). С учетом внедрения в практику высокоэффективных БП, показания к применению ГК при ЮИА очень ограничены. Согласно рекомендациям ACR [73, 74], ГК могут быть назначены для лечения больных ЮИА в определенных ситуациях. При системной форме ЮИА монотерапию ГК внутривенно или перорально возможно использовать в качестве стартовой в течение не более 2 недель у пациентов с выраженными системными проявлениями и синовитом различной степени выраженности при MD global (оценка общей активности заболевания, сделанная врачом) менее 5 баллов, если имеется 4 и более активных суставов; или если у пациента MD global ≥ 5 в независимости от количества активных суставов. Продолжение ГК в качестве монотерапии в течение 1 мес и более считается неприемлемым, она необходима лишь до реализации действия базисных препаратов или БП. Монотерапия ГК может быть рекомендована пациентам, получавшим монотерапию НПВС, у которых сохраняется активность заболевания и хотя MD global < 5, но имеются активные суставы; или если у пациента MD global ≥ 5 в независимости от количества активных суставов.

Больным, не имеющим активных системных проявлений, при наличии активных суставов ГК внутрисуставно в качестве стартовой монотерапии можно использовать только при поражении ≤ 4 суставов. Инъекции можно повторять, если предыдущее введение привело к клиническому улучшению артрита на срок 4 месяца и более. При наличии более 4 активных суставов монотерапия ГК внутрисуставно не оправдана. В качестве дополнительной терапии в независимости от активности заболевания, наличия неблагоприятных прогностических факторов или суставных контрактур внутрисуставное введение ГК можно проводить больным ЮИА и олигоартритом при наличии показаний в любое время.

ГК внутривенно показаны пациентам ЮИА с признаками полного или неполного синдрома активации макрофагов. В то же время проведение монотерапии ГК в течение 2 недель и более неприемлемо.

Безусловно, применение системной терапии ГК будет сокращаться по мере все более широкого использования ингибиторов ИЛ1, ИЛ6 и других БП. Внутрисуставное введение, как более безопасное, вероятно, будет использоваться для лечения детей, у которых применение БП невозможно в связи с наличием противопоказаний [7].

Таким образом, несмотря на появление новых селективных иммуносупрессантов и БП для таргетной терапии, ГК остаются препаратами выбора в лечении большинства РЗ у детей. С учетом этого совершенствование терапевтических протоколов с целью повышения эффективности и безопасности терапии остается одной из актуальных задач современной детской ревматологии.

Литература

1. Morley KW, Dinulos JG. Update on topical glucocorticoid use in children. *Curr. Opin. Pediatr.* 2012; 24 (1): 121–128.
2. Ericson-Neilsen W, Kaye AD. Steroids: Pharmacology, Complications, and Practice Delivery Issues. *Ochsner J.* 2014; 14 (2): 203–207.
3. Walsh M, Jayne D, Moist L, Tonelli M, Pannu N, Manns B. Practice pattern variation in oral glucocorticoid therapy after the induction of response in proliferative lupus nephritis. *Lupus.* 2010; 19 (5): 628–633.
4. Badsha H, Edwards CJ. Intravenous pulses of methylprednisolone for systemic lupus erythematosus. *Semin. Arthritis Rheum.* 2003; 32 (6): 370–377.
5. Luijten RKM, Fritsch-Stork RD, Bijlsma JWJ, Derksen RHHM. The use of glucocorticoids in Systemic Lupus Erythematosus. After 60 years still more an art than science. *Autoimmunity Reviews.* 2013; 12: 617–628.
6. Huscher D, Thiele K, Gromnica-Ihle E, et al. Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects. *Ann. Rheum. Dis.* 2009; 68: 1119–1124.
7. Schiappapietra B, Varnier G, Rosina S. Glucocorticoids in Juvenile Idiopathic Arthritis Neuroimmunomodulation. 2015; 22: 112–118.
8. Webb RH, Grant C, Harnden A. Acute rheumatic fever. *BMJ.* 2015; 351: 3443.
9. Кузьмина Н.Н., Щербаклова М.Ю. Ревматизм (Острая ревматическая лихорадка). В кн.: Кардиология и ревматология детского возраста. Г.А. Самсыгина, М.Ю. Щербаклова, ред. 2-е изд. М.: ИД «Медпрактика-М», 2009: 562–574.
10. Working Group On Pediatric Acute Rheumatic Fever And Cardiology Chapter Of Indian Academy Of Pediatrics. Consensus Guidelines on Pediatric Acute Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease. *Indian Pediatrics.* 2008; 45: 565–573.
11. Cilliers AM, Adler AJ, Saloojee H. Anti-inflammatory treatment for carditis in acute rheumatic fever. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; 28 (5): CD003176.
12. Garvey MA, Snider LA, Leitman SF, et al. Treatment of Sydenham's chorea with intravenous immunoglobulin, plasma exchange, or prednisone. *J. Child Neurol.* 2005; 20: 424–429.
13. Kuhn A, Ruland V, Bonsmann G. Cutaneous lupus erythematosus: update of therapeutic options part II. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2011; 65 (6): 195–213.
14. Kuhn A, Gensch K, Haust M, Meuth AM, Boyer F, Dupuy P, et al. Photoprotective effects of a broad-spectrum sunscreen in ultraviolet-induced cutaneous lupus erythematosus: a randomized, vehicle-controlled, double-blind study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2011; 64 (1): 37–48.
15. Sontheimer RD. Skin manifestations of systemic autoimmune connective tissue disease: Diagnostics and therapeutics. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2004; 18 (3): 429–462.
16. Moura Filho JP, Peixoto RL, Martins LG, Melo SD, Carvalho LL, Pereira AK, et al. Lupus erythematosus: considerations about clinical, cutaneous and therapeutic aspects. *An. Bras. Dermatol.* 2014; 89 (1): 118–125.
17. Luijten RKM, Fritsch-Stork RD, Bijlsma JWJ, Derksen RHHM. The use of glucocorticoids in Systemic Lupus Erythematosus. After 60 years still more an art than science. *Autoimmun. Rev.* 2013; 12: 617–628.
18. Grossman JM. Lupus arthritis. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2009; 23 (4): 495–506.
19. Fortin PR, Abrahamowicz M, Ferland D, Lacaille D, Smith CD, Zummer M, et al. Steroid-sparing effects of methotrexate in systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2008; 59 (12): 1796–1804.
20. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I, Berden JH, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2012; 71 (11): 1771–1782.
21. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2012; 64 (6): 797–808.
22. Imran TF, Yick F, Verma S, Estiverne C, Ogbonnaya-Odor C, Thiruvardusathy S, Reddi AS, Kothari N. Lupus nephritis: an update. *Clin. Exp. Nephrol.* Published online: 16 October 2015. DOI 10.1007/10157-015-1179-y.
23. van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G, Isenberg D, Kuhn A, Lerstrom K, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann. Rheum. Dis.* 2014; 73 (6): 958–967.
24. Ruiz-Iratorza G, Danza A, Perales I, et al. Prednisolone in lupus nephritis: how much is enough? *Autoimmun. Rev.* 2014; 13: 205–214.
25. Ruiz-Arzuza I, Barbosa C, Ugarte A, Ruiz-Iratorza G. Comparison of high versus low-medium prednisolone doses for the treatment of systemic lupus erythematosus patients with high activity at diagnosis. *Autoimmunity Reviews.* 2015; 14: 875–879.
26. Arıcı ZS, Batu ED, Seza O. Reviewing the Recommendations for Lupus in Children. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2015; 17: 17.
27. Zuniga Zambrano YC, Guevara Ramos JD, Penagos Vargas NE, Benitez Ramirez DC, Ramirez Rodriguez SM, Vargas Nino AC, et al. Risk factors for neuropsychiatric manifestations in children with systemic lupus erythematosus: Case-control study. *Pediatr. Neurol.* 2014; 51 (3): 403–409.
28. Bertsias GK, Ioannidis JP, Aringer M, Bollen E, Bombardieri S, Bruce IN et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69 (12): 2074–2082.
29. Trevisani FMV, Castro AA, Neto FNJ, Atallah AN. Cyclophosphamide versus methylprednisolone for treating neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; 2: CD002265.
30. Rider LG, Katz JD, Jones OY. Developments in the Classification and Treatment of the Juvenile Idiopathic Inflammatory Myopathies. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2013; 39 (4): 877–904. doi:10.1016/j.rdc.2013.06.001.
31. Dimachkie MM, Barohn RJ, Amato AA. Idiopathic inflammatory myopathies. *Neurol. Clin.* 2014; 32: 595–628.
32. Sunderkötter C, Nast A, Worm M, Dengler R, Dörner T, Ganter H, Hohlfeld R, Melms A, Melzer N, Rösler K, Schmidt J, Sinnreich M, Walter MC, Wanschitz J, Wiendl H. Guidelines on dermatomyositis – excerpt from the interdisciplinary S2k guidelines on myositis syndromes by the German Society of Neurology. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2016; 14 (3): 321–338.
33. Femia AN, Vleugels RA, Callen JP. Cutaneous dermatomyositis: an updated review of treatment options and internal associations. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2013; 14: 291–313.
34. Strowd LC, Jorizzo JL. Review of dermatomyositis: establishing the diagnosis and treatment algorithm. *J. Dermatolog. Treat.* 2013; 24: 418–421.
35. Findlay AR, Goyal NA, Mozaffar T. An overview of polymyositis and dermatomyositis. *Muscle Nerve.* 2015; 51 (5): 638–656.
36. Kim S, El-Hallak M, Dedeoglu F, Zurakowski D, Fuhlbrigge RC, Sundel RP. Complete and sustained remission of juvenile dermatomyositis resulting from aggressive treatment. *Arthritis Rheum.* 2009; 60: 1825–1830.
37. Robinson AB, Reed AM. Clinical features, pathogenesis and treatment of juvenile and adult dermatomyositis. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2011; 7: 664–675.
38. Stringer E, Singh-Grewal D, Feldman BM. Predicting the course of juvenile dermatomyositis: significance of early clinical and laboratory features. *Arthritis Rheum.* 2008; 58: 3585–3592.
39. van de Vlekkert J, Hoogendijk JE, de Haan RJ, et al. Oral dexamethasone pulse therapy versus daily prednisolone in sub-acute onset myositis, a randomised clinical trial. *Neuromuscul. Disord.* 2010; 20: 382–389.
40. Ruperto N, Pistorio A, Oliveira S, Zulian F, Cuttica R, Ravelli A, Fischbach M, Magnusson B, Sterba G, Avcin T, Brochard K, Corona F, Dressler F, Gerloni V, Apaz MT, Bracaglia C, Cespedes-Cruz A, Cimaz R, Couillault G, Joos R, Quartier P, Russo R, Tardieu M, Wulffraat N, Bica B, Dolezalova P, Ferriani V, Flato B, Bernard-Medina AG, Herlin T, Trachana M, Meini A, Allain-Launay E, Pilkington C, Vargova V, Wouters C, Angioloni S, Martini A; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Prednisone versus prednisone plus ciclosporin versus prednisone plus methotrexate in new-onset juvenile dermatomyositis: a randomised trial. *Lancet.* 2016; 387 (10019): 671–678.
41. Lam CG, Manthot C, Pullenayegum EM, Feldman BM. Efficacy of intravenous Ig therapy in juvenile dermatomyositis. *Ann. Rheum. Dis.* 2011; 70: 2089–2094.

42. Huber AM, Giannini EH, Bowyer SL, et al. Protocols for the initial treatment of moderately severe juvenile dermatomyositis: results of a Children's Arthritis and Rheumatology Research Alliance Consensus Conference. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2010; 62: 219–225.
43. Oddis CV, Reed AM, Aggarwal R, et al. Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis: a randomized, placebo-phase trial. *Arthritis Rheum.* 2013; 65: 314–324.
44. Zulian F, Cuffaro G, Sperotto F. Scleroderma in children: an update. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2013; 25: 643–650.
45. Li SC, Torok KS, Pope E, Dedeoglu F, Hong S, Jacobe HT, Rabinovich CE, Laxer RM, Higgins GC, Ferguson PJ, Lasky A, Baszis K, Becker M, CampilloS, Cartwright V, Cidon M, Inman CJ, Jerath R, O'Neil KM, Vora S, Zeft A, Wallace CA, Ilowite NT, Fuhlbrigge RC; Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) Localized Scleroderma Workgroup. Development of consensus treatment plans for juvenile localized scleroderma: a roadmap toward comparative effectiveness studies in juvenile localized scleroderma. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2012; 64 (8): 1175–1185.
46. Zwischenberger BA, Jacobe HT. A systematic review of morphea treatments and therapeutic algorithm. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2011; 65: 925–941.
47. Fett N, Werth VP. Update on morphea: part II. Outcome measures and treatment. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2011; 64: 231–242.
48. Torok KS, Arkachaisri T. Methotrexate and corticosteroids in the treatment of localized scleroderma: a standardized prospective longitudinal single-center study. *J. Rheumatol.* 2012; 39: 286–294.
49. Postolova A, Chen JK, Chung L. Corticosteroids in Myositis and Scleroderma. *Rheum. Dis. Clin. N. Am.* 2015. doi: org/10.1016/j.rdc.2015.08.011
50. Steen VD. Kidney involvement in systemic sclerosis. *Presse Med.* 2014; 43: 305–314.
51. Iudici M, van der Goes MC, Valentini G, Bijlsma JW. Glucocorticoids in systemic sclerosis: weighing the benefits and risks – a systematic review. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2013; 31 (2) (Suppl. 76): 157–165.
52. Foeldvari I. Update on juvenile systemic sclerosis. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2015; 17: 18.
53. Eleftheriou D, Brogan PA. Therapeutic advances in the treatment of vasculitis. *Pediatric Rheumatology.* 2016; 14: 26. DOI 10.1186/12969-016-0082-8.
54. Bluman J, Goldman RD. Henoch-Schonlein purpura in children. *Canadian Family Physician.* 2014; 60 (nov): 1007–1010.
55. Ronkainen J, Koskimies O, Ala-Houhala M, et al. Early prednisone treatment in Henoch-Schönlein purpura: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *J. Pediatr.* 2006; 149: 241–247.
56. Weiss PF, Feinstein JA, Luan X, et al. Effects of corticosteroid on Henoch-Schönlein purpura: a systematic review. *Pediatrics.* 2007; 120: 1079–1087.
57. Chartapisak W, Opastirakul S, Hodson EM, et al. Interventions for preventing and treating kidney disease in Henoch-Schönlein purpura (HSP). *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009; 8: CD005128.
58. Jauhola O, Ronkainen J, Koskimies O, Ala-Houhala M, Arikoski P, Holttä T, et al. Outcome of Henoch-Schönlein purpura 8 years after treatment with a placebo or prednisolone at disease onset. *Pediatr. Nephrol.* 2012; 27 (6): 933–939.
59. Zaffanelo M, Fanos V. Treatment-based literature of Henoch – Schonlein purpura nephritis in childhood. *Pediatr. Nephrol.* 2009; 24: 1901–1911.
60. Eleftheriou D, Levin M, Shingadia D, Tulloh R, Klein NJ, Brogan PA. Management of Kawasaki disease. *Arch. Dis. Child.* 2014; 99: 74–83.
61. Davies S, Sutton N, Blackstock S, Gormley S, Hoggart CJ, Levin M, Herberg JA. Predicting IVIG resistance in UK Kawasaki disease. *Arch. Dis. Child.* 2015; 100 (4): 366–368.
62. Kanamitsu K, Kakimoto H, Shimada A, Nakata Y, Ochi H, Watanabe H, Iwasaki Y, Tokorodani C, Kanazawa A, Maruyama H, Miyazawa M, Nishiuchi R, Kikkawa K. Verification of risk scores to predict i.v. immunoglobulin resistance in incomplete Kawasaki disease. *Pediatr. Int.* 2016; 58 (2): 146–151.
63. Chen S, Dong Y, Yin Y, Krucoff MW. Intravenous immunoglobulin plus corticosteroid to prevent coronary artery abnormalities in Kawasaki disease: a meta-analysis. *Heart.* 2013; 99: 76–82.
64. Лыскина Г.А., Шуринская Г.А., Зиновьева Г.А., Фролкина Е.В., Виноградова О.И. Системные васкулиты. В кн.: Руководство по детской ревматологии. Н.А. Геппе, Н.С. Подчерняева, Г.А. Лыскина, ред. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011: 507–599.
65. Eleftheriou D, Varnier G, Dolezalova P, McMahon AM, Al-Obaidi M, Brogan PA. Takayasu arteritis in childhood: retrospective experience from a tertiary referral centre in the UK. *Arthritis Res. Ther.* 2015; 17: 545.
66. Eleftheriou D, Dillon MJ, Tullus K, Marks SD, Pilkington CA, Roebuck DJ, et al. Systemic polyarteritis nodosa in the young: a single-center experience over thirty-two years. *Arthritis Rheum.* 2013; 65: 2476–2485.
67. Jayne D, Rasmussen N. Twenty-five years of European Union collaboration in ANCA-associated vasculitis research. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2015; 30: 1–7.
68. de Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, Tervaert JW, Feighery C, Gregorini G, et al. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2005; 52: 2461–2469.
69. Jones R, Harper L, Ballarin J, Blockmans D, Brogan P, Bruchfeld A, et al. A randomized trial of mycophenolatemofetil versus cyclophosphamide for remission induction of ANCA-associated vasculitis: MYCYC. On behalf of the European vasculitis study group. *Presse Med.* 2013; 42: 678–679.
70. Eleftheriou D, Batu ED, Ozen S, Brogan PA. Vasculitis in children. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2015; 30: 94–103.
71. Wright E, Dillon MJ, Tullus K. Childhood vasculitis and plasma exchange. *Eur. J. Pediatr.* 2007; 166: 145–151.
72. Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, Savage CO, De GK, Harper L, et al. Mycophenolatemofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010; 304: 2381–2388.
73. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2011; 63: 465–482.
74. Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, et al. 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. *Arthritis Rheum.* 2013; 65: 2499–2512.

