



Projekto vykdytojas:
VšĮ Vilniaus universiteto
ligoninė Santaros klinikos

Finansuojama iš Europos
regioninės plėtros fondo

www.esinvesticijos.lt



Kuriame
Lietuvos ateitį
2014–2020 metų
Europos Sąjungos
fondų investicijų
veiksmų programa

VAIKŲ VASKULITŲ DIFERENCINĖS DIAGNOSTIKOS, GYDYMO IR STEBĖSENOS METODIKA

2020–2022

Rengėjai:

Doc. dr. Violeta Panavienė (Metodikos vadovė)

Viešosios įstaigos Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Pediatrijos centro Specializuoto vaikų ligų skyriaus gydytoja vaikų reumatologė

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos instituto Vaikų ligų klinika

Dr. Skirmantė Rusonienė

Viešosios įstaigos Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Pediatrijos centro Specializuoto vaikų ligų skyriaus konsultantė, gydytoja vaikų reumatologė

Viešosios įstaigos Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Vaikų retų reumatinių ir autoždegiminių ligų kompetencijos centro koordinatorė

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos instituto Vaikų ligų klinika

Aušra Steponavičienė

Viešosios įstaigos Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Pediatrijos centro Specializuoto vaikų ligų skyriaus vyresnioji gydytoja rezidentė

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos instituto Vaikų ligų klinika

Recenzavo:

Prof. Rimantė Čerkauskienė

Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas

Doc. dr. Rima Šileikienė

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos fakultetas

Lietuvos pediatrių draugija

Patvirtino:

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos fakulteto taryba
(2022 m. kovo 22 d. posėdžio protokolas Nr. 98)

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto taryba
(2020 m. liepos 15 d. posėdžio nutarimas Nr. (1.1) 150000-TP-9-10)

TURINYS

1.	BENDROJI DALIS	5
1.1.	Trumpiniai	5
1.2.	Įvadas	7
1.3.	Ligos pavadinimo sinonimai (TLK-10-AM KODAS, ORPHA KODAS)	8
2.	VASKULITAI. TRUMPAS APRAŠAS IR BENDRA KLASIFIKACIJA	10
2.1.	Vaskulitai	10
2.2.	Klasifikacija	11
3.	IMUNOGLOBULINO A VASKULITAS (SCHÖNLEINO-HENOCHO PURPURA)	13
3.1.	Aprašas, epidemiologija, rizikos veiksniai	13
3.2.	Patogenezė	13
3.3.	Klasifikaciniai kriterijai	13
3.4.	Klinikiniai simptomai	14
3.5.	Diagnostika	15
3.5.1.	Biopsija	15
3.5.2.	Inkstų pažeidimo vertinimas	16
3.5.3.	Virškinimo trakto pažeidimo vertinimas	16
3.6.	Gydymas	17
3.6.1.	Skausmo malšinimas, uždegimo mažinimas	17
3.6.2.	Inkstų pažeidimo gydymas	17
3.7.	Prognozė	19
3.8.	Tolesnis stebėjimas	20
4.	KAWASAKI LIGA	21
4.1.	Įvadas	21
4.2.	Etiologija, patogenėzė, rizikos veiksniai	21
4.3.	Klinikiniai simptomai	21
4.4.	Diagnostika	23
4.4.1.	Klinikinė	23
4.4.2.	Laboratorinė	23
4.4.3.	Vaizdiniai tyrimai	23
4.5.	Diagnostikos kriterijai	23
4.6.	Diferencinė diagnostika	24
4.7.	SHARE diagnostikos rekomendacijos	24
4.8.	Gydymas	26
4.8.1.	Intraveninis imunoglobulinas	26
4.8.2.	Aspirinas	26
4.8.3.	Gliukokortikoidai	26
4.8.4.	TNF alfa inhibitorių skyrimas	27
4.8.5.	Antikoagulantai ir antiagregantai	27
4.8.6.	Kiti vaistai	27
4.9.	SHARE gydymo rekomendacijos	27
4.10.	Komplikacijos	29
4.11.	Tolesnis stebėjimas	29
4.12.	Skiepai	29
5.	RETI SISTEMINIAI VASKULITAI	30
5.1.	Įvadas	30
5.2.	Trumpi ligų aprašai	30
5.2.1.	Mazginis poliarteritas (PAN) (angl. polyarteritis nodosa (PAN))	30
5.2.2.	Granulomatozė su poliangitu (GPA)	31
5.2.3.	Mikroskopinis poliangitas (MPA)	32
5.2.4.	Eozinofilinė granulomatozė ir poliangitas (EGPA)	32
5.2.5.	Takajasu arteritas (angl. Takayasu arteritis)	33

5.3.	Bendrinės vaikų retų sisteminių vaskulitų diagnostikos rekomendacijos	34
5.4.	Ligai specifinės vaikų retų sisteminių vaskulitų klasifikacijos ir diagnostikos rekomendacijos	36
5.5.	Bendrinės vaikų retų sisteminių vaskulitų gydymo rekomendacijos	39
5.6.	Ligai specifinės vaikų retų sisteminių vaskulitų gydymo rekomendacijos	40
6.	ATMINTINĖ PACIENTUI / TĖVAMS	45
7.	PRIEDAI	46
8.	LITERATŪROS SĄRAŠAS	48

1. BENDROJI DALIS

Vaikų vaskulitų diferencinės diagnostikos, gydymo ir stebėsenos metodika skirta visų specialybių gydytojams ir slaugos specialistams, prižiūrintiems pacientus, sergančius vaskulitais.

Autoriai apžvelgė naujausią mokslinę literatūrą, siekdami, kiek įmanoma, rekomendacijų teiginius pagrįsti klinikinių studijų duomenimis, tokių tyrimų sisteminėmis apžvalgomis ir metaanalizėmis (1 lentelė).

1 lentelė. Įrodymais pagrįstų tyrimų reitingavimas

Įrodymų lygis	Įrodymų lygis	Rekomendacijų lygis	Rekomendacijų lygis
1a	Atsitiktinių imčių kontroliuojamų tyrimų labai mažos sisteminių klaidų rizikos metaanalizė arba sisteminė apžvalga	A	Stipri rekomendacija
1b	Pavieniai atsitiktinių imčių kontroliuojami tyrimai ir didesnės nei vidutinės sisteminių klaidų rizikos metaanalizė arba sisteminė apžvalga	A	Stipri rekomendacija
2a	Aukštos kokybės atvejo ir kontrolės arba kohortiniai tyrimai, turintys labai mažą sisteminių klaidų riziką ir didelę tikimybę, kad nustatytas ryšys yra priežastinis	B	Vidutinė rekomendacija
2b	Atvejo ir kontrolės arba kohortiniai tyrimai, turintys mažą sisteminių klaidų riziką ir vidutinišką tikimybę, kad nustatytas ryšys yra priežastinis	B	Vidutinė rekomendacija
3	Atvejo ir kontrolės arba kohortiniai tyrimai, turintys didelę sisteminių klaidų riziką ir didelę tikimybę, kad nustatytas ryšys yra nepriežastinis	C	Silpna rekomendacija
4	Ekspertų formalių nuomonių visuma, neanalitiniai tyrimai	C	Silpna rekomendacija

1.1. Trumpiniai

ADA2 – adozino deaminazės 2 trūkumas

AKFI – angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai

AKS – arterinis kraujo spaudimas

ALT – alanininė aminotferazė

ANA – antinukleariniai antikūnai

ANCA – antineutrofiliniai citoplazminiai antikūnai

Anti-dsDNR – antikūnai prieš dvispiralę deoksiribonukleorūgštį

Anti-GBM – antikūnai prieš glomerulų bazinę membraną

ASCA antikūnai prieš *Saccharomyces cerevisiae* mieles

ASO – antistreptolizinas

AST – asparagininė aminotferazė

AŠA – Amerikos širdies asociacija (angl. *American Heart Association*, AHA)

AZA – azatioprinas

BCG – *Bacillus Calmette–Guérin*
BKT – bendras kraujo tyrimas
BNP – smegenų natriuretinis peptidas
BŠT – bendras šlapimo tyrimas
C – komplementas
CANDLE – lėtinis, atipinis, neutrofilinis dermatitas su lipodistrofija
CH 50 – bendras komplemento aktyvumas
CYC – ciklofosfamidai
CMV – citomegalo virusas
CNS – centrinė nervų sistema
CRB – C reaktyvusis baltymas
DLCO – anglies monoksido pernašos faktorius
DMSA – dimerkaptosukcininė rūgštis
EBV – Epšteino-Baro virusas
EGPA – eozinofilinė granulomatozė ir poliangitas
EKG – elektrokardiografija
ELISA – imunofermentinės analizės metodas (angl. *enzyme-linked immunosorbent assay*)
ENA – antikūnai prieš išskiriamus branduolio antigenus
ENG – eritrocitų nusėdimo greitis
EULAR – Europos antireumatinė lyga (angl. *European League against rheumatism*)
GFG – glomerulų filtracijos greitis
GKK – gliukokortikoidai
GPA – granulomatozė ir poliangitas
HLH – hemofagocitinė limfohistiocitozė
IF – imunofermentinis tyrimas
IgA – imunoglobulinas A
IgAV – imunoglobulino A vaskulitas
IL – interleukinas
INR – tarptautinis normalizuotas santykis
IVIG – intraveninis imunoglobulinas
KAA – koronarinių arterijų aneurizma
KL – Kawasaki liga
KTA – kompiuterinės tomografijos angiografija
LDH – laktatdehidrogenazė
MESNA – natrio 2-merkaptoetansulfonatas
MMF – mikofenolato mofetilis

MPA – mikroskopinis poliangitas
MRA – magnetinio rezonanso angiografija
MRT – magnetinio rezonanso tomografija
MTX – metotreksatas
NVNU – nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo
PAN – mazginis poliarteritas
PET-KT – pozitronų emisijos kompiuterinė tomografija
PET-MRT pozitronų emisijos magnetinio rezonanso tyrimas
PJP – *Pneumocystis jiroveci* pneumonija
PNS – periferinė nervų sistema
PR3 – proteinazė 3
PREs – Europos vaikų reumatologų draugija
PRINTO – vaikų reumatologijos tarptautinių tyrimų organizacija (angl. *paediatric rheumatology international trials organisation*)
PVAS – pediatriškas vaskulito aktyvumo balas
PVDI – pediatriškas vaskulito pažeidimo indeksas
RF – reumatoidinis faktorius
RTX – rituksimabas
SAVI – su STING geno mutacija susijusi vaskulopatija, pasireišianti kūdikystėje
SHARE – Europos vaikų reumatologų bendroji informacijos prieiga ir centras (angl. *Single Hub and Access Point for Paediatric Rheumatology in Europe*)
SRV – sisteminė raudonoji vilkligė
SSA – skaitmeninė subtrakcinė arteriografija
Tc-99m – technecijus, masė 99
TNF – tumoro nekrozės faktorius
UG – ultragarsas
VRSV – vaikų reti sisteminiai vaskulitai
VT – virškinimo traktas
VZV – *varicella zoster* virusas
ŽLA – žmogaus leukocitų antigenas

1.2. Įvadas

Vaskulitas – tai kraujagyslių uždegimas. Gali būti pirminis arba antrinis (1). Vaskulitai pasireiškia įvairiame amžiuje. Kawasaki liga (KL) būdinga vaikams, Takajasu arteritas (TA) – suaugusiesiems. Kitų vaikų vaskulitų įvairūs aspektai skiriasi nuo suaugusiųjų (2).

Pirminiai sisteminiai vaikų vaskulitai yra gana retos ligos, tačiau susijusios su reikšmingu mirtingumu ir sergamumu, ypač diagnozavus pavėluotai (3).

Vaikų vaskulitai yra reti, dažnumas ir paplitimas nėra tiksliai apibrėžti (4). Pagal ORPHANET (retų ligų duomenų tinklą), naujų atvejų dažnumas pasaulyje svyruoja nuo 1/10 000 iki 1–9/100 000, priklausomai nuo vaskulito ir geografinės padėties (5). KL ir imunoglobulino A vaskulitas (IgAV) yra dažniausiai pasireiškiančios ligos vaikų amžiuje. Kitų vaskulitų tikslų epidemiologinių duomenų nėra (4).

Klinikiniai požymiai, būdingi vaskulitams: nepatikslintos kilmės karščiavimas, palpuojama purpura, urtikarija, odos nekrozės, dauginis mononeuritas, neaiškios kilmės artritas, miozitas, serozitas, plaučių, inkstų ar kardiovaskulinės ligos (4).

Prieš paskiriant vaskulito gydymą, labai svarbu atmesti kitas galimas ligas, kurios gali sukelti antrinį vaskulitą, tokias kaip: infekcijos, vaistai, onkologinės ligos, sisteminės jungiamojo audinio ligos (6). Nustatyti tikslią diagnozę svarbu norint parinkti tinkamą gydymą. Esant antriniam vaskulitui reikia gydyti pirminę patologiją.

Pagrindinė priežastis, kodėl sudėtinga laiku diagnozuoti vaskulitus, yra klinikinės praktikos stoka dėl nedidelio skaičiaus šalyse esančių centrų ir specialistų, kurie rūpinasi vaskulitais sergančiais vaikais. Svarbu anksti atpažinti, diagnozuoti ir gydyti juos ir išvengti komplikuočių ligos atvejų. Dėl nedidelio sergančiųjų skaičiaus visame pasaulyje trūksta tyrimais pagrįstų diagnostikos ir gydymo algoritmų. Žinoma, kad ankstyva diagnostika ir šiuolaikinis gydymas gali apsaugoti nuo vidaus organų pažeidimo. Šiuo metu SHARE (Europos vaikų reumatologų bendroji informacijos prieiga ir centras) projekto iniciatyva yra suformuluotos vaikų vaskulitų tarptautinės ir bendrosios diagnostikos ir gydymo rekomendacijos (7–9).

Šiose metodikose pateikiame svarbiausią informaciją apie dažniausių vaikų vaskulitų klasifikacinius kriterijus, diagnostiką ir gydymą, taikomą remiantis SHARE rekomendacijomis ir naujausiais straipsniais.

1.3. Ligos pavadinimo sinonimai (TLK-10-AM KODAS, ORPHA KODAS)

TLK-10-AM kodai

- I. D69.0 Alerginė purpura
 - Schönleino-Henocho (IgA vaskulitas)
 - Anafilaktoidinė
 - Netrombocitopeninė:
 - hemoraginė
 - idiopatinė
 - Vaskulinė
 - Alerginis vaskulitas
- II. M30.3 Odos, gleivinių ir limfmazgių sindromas (Kawasaki liga)
- III. M30.0 Mazginis poliarteritas
- IV. M31.3 Vegenerio granuliomatozė

- V. M31.7 Mikroskopinis poliangitas (mikroskopinis poliarteritas)
- VI. M30.1 Poliarteritas ir plaučių pažeidimas (Čargo-Strauso)
- VII. M31.4 Aortos lanko sindromas (Takajasu)

ORPHA kodai

- I. Imunoglobulino A vaskulitas (Schönleino-Henocho vaskulitas) – ORPHA:761
- II. Kawasaki liga – ORPHA:2331
- III. Mazginis poliarteritas – ORPHA:767
- IV. Vegenerio granulomatozė – ORPHA:900
- V. Mikroskopinis poliangitas (mikroskopinis poliarteritas) – ORPHA:727
- VI. Eozinofilinė granulomatozė su poliangitu (Čargo-Strauso sindromas) – ORPHA:183
- VII. Takajasu arteritas – ORPHA:3287

2. VASKULITAI. TRUMPAS APRAŠAS IR BENDRA KLASIFIKACIJA

2.1. Vaskulitai

Terminas „vaskulitas“ reiškia uždegimą kraujagyslės sienelėje. Infiltracija gali būti neutrofilinė, eozinofilinė ar mononuklearinė. „Vaskulopatija“ yra daugiau apimantis terminas: tai kraujagyslių patologiniai pokyčiai, kurie gali būti uždegiminiai, degeneraciniai arba išsivystantys dėl intimos proliferacijos. Vaskulitų klasifikacija sudėtinga: bėgant metams ji vis keičiasi, naujai sudaroma pagal skirtingus kriterijus (10).

Epidemiologija

Vaikų vaskulitai yra reti, todėl duomenys apie paplitimą ir dažnumą nėra tikslūs. IgAV ir KL yra dažniausi vaikų vaskulitai, ir daugiausia informacijos surinkta būtent apie jų epidemiologiją (etniškumą, paplitimą, rizikos faktorius) (4).

Klinikiniai požymiai, būdingi vaskulitams (4):

- nepatikslintos kilmės karščiavimas,
- palpuojama purpura,
- urtikarija, odos nekrozės,
- dauginis mononeuritas,
- neaiškios kilmės artritas, miozitas, serozitas, plaučių, inkstų ar kardiovaskulinė ligos.

Be išvardytų simptomų, papildomai turi būti vienas iš šių:

- leukocitozė ir (arba) eozinofilija,
- hipokomplementemija ir (arba) krioglobulinemija,
- cirkuliuojantys imuniniai kompleksai,
- padidėjęs ENG ar CRB, trombocitozė

Diagnostiniai tyrimai, kuriuos rekomenduojama atlikti įtariant ir diferencijuojant vaskulitus (adaptuota pagal 10 literatūros šaltinį):

- hematologiniai ir ūmios fazės baltymai: ENG ar CRB (padidėjęs), koagulograma, d-dimerai;
- inkstų, kepenų, skydliaukės funkcijos rodikliai, kreatinkinazė, LDH₂ bendras šlapimo tyrimas, albumino ir kreatinino santykis šlapime;
- infekcinių ligų ištyrimas: kraujo, šlapimo pasėliai, serologija;
- imunologiniai tyrimai: ANA, antikūnai prieš dvispiralę DNR, ENA, ANCA, RF, krioglobulinai, šalčio agliutininiai;
- anti-GBM antikūnai;
- imunoglobulinai IgG, IgM, IgE, IgA;
- antikardiolipino antikūnai, *lupus* antikoaguliantas, antikūnai prieš β2 glikoproteiną 1;

- C3, C4, CH50;
- radiologiniai: krūtinės ląstos rentgenograma, pilvo ar inkstų echoskopija;
- kiti: EKG, širdies echoskopija;
- audinių biopsijos.

Prieš skiriant vaskulito gydymą, labai svarbu atmesti kitų galimų ligų, kurios gali sukelti antrinį vaskulitą, tikimybę, tokių kaip infekcijos, vaistai, onkologinės ligos, sisteminės jungiamojo audinio ligos (6). Tikslios diagnozės nustatymas svarbus norint parinkti tinkamą gydymą. Esant antriniam vaskulitui reikia gydyti pirminę patologiją. Gydant pirminį vaskulitą imunosupresinis gydymas yra pirmas pasirinkimas, tačiau kontraindikuotinas esant antriniam vaskulitui, sergant sunkia infekcine liga (11).

Vaskulito gydymas skiriamas priklausomai nuo ligos pobūdžio ir sunkumo. Gydomo galimybės: antihistamininiai vaistai, gliukokortikoidai, nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo ar imunosupresiniai vaistai (pvz., ciklofosfamidai, biologiniai vaistai). Sudaryta nemažai standartizuotų protokolų ir gydymo rekomendacijų, tačiau trūksta vienodų vaikų vaskulitų gydymo gairių (12).

2.2. Klasifikacija

2010 m. vaikų vaskulitų klasifikacija (adaptuota pagal 4 literatūros šaltinį)

I. Stambųjų kraujagyslių vaskulitai

- Takajasu arteritas.

II. Vidutinių kraujagyslių vaskulitai

- Mazginis poliarteritas.
- Kawasaki liga.

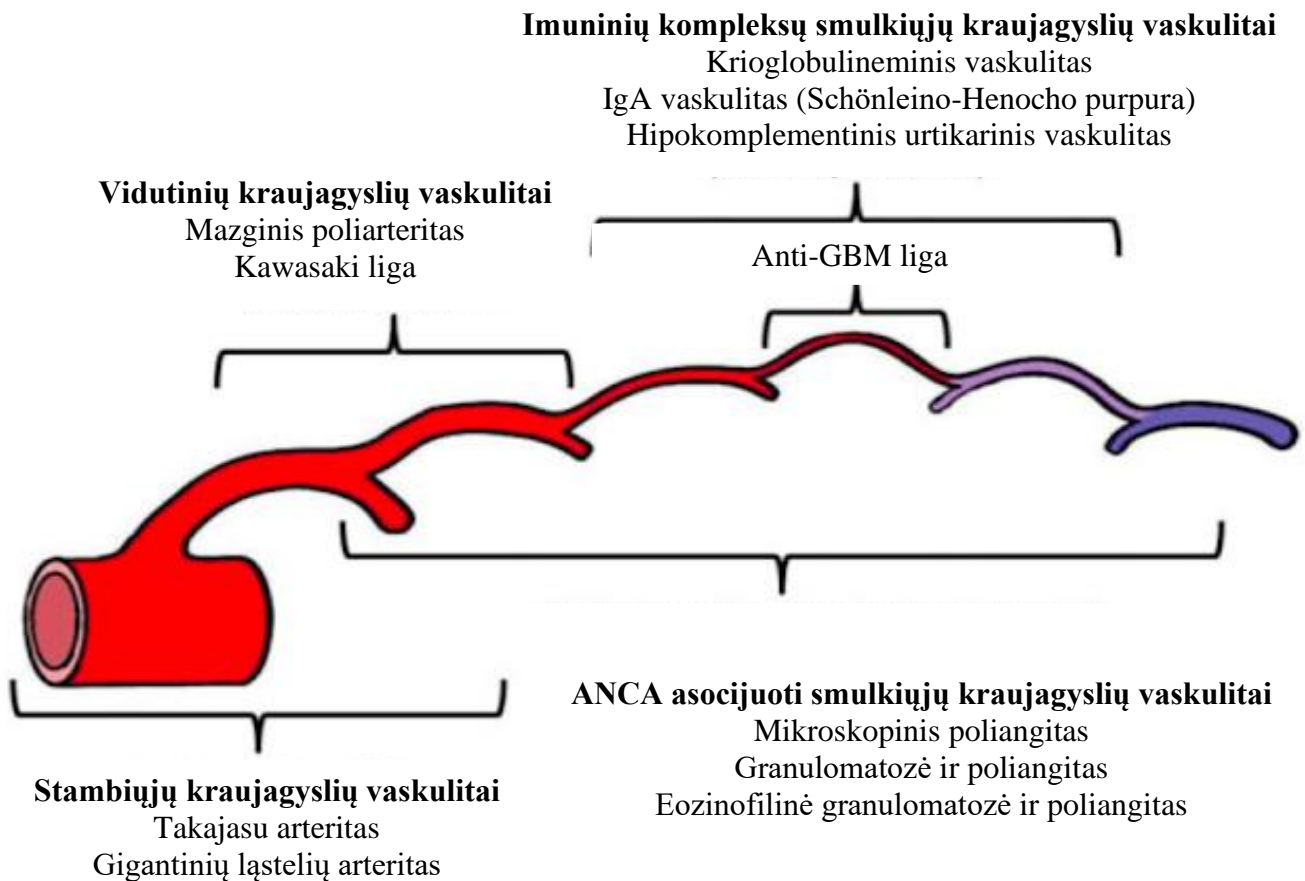
III. Smulkiųjų kraujagyslių vaskulitai

- Granulomatozės: granulomatozė ir poliangitas (Vegenerio granulomatozė), eozinofilinė granulomatozė ir poliangitas (Čargo-Strauso sindromas).
- Negrulomatozės: mikroskopinis poliangitas, IgA vaskulitas (Schönleino-Henocho purpura), izoliuotas odos leukocitoklastinis vaskulitas, hipokomplementinis urtikarinis vaskulitas.

IV. Kiti vaskulitai:

- Bechčeto liga
- Vaskulitas, susijęs su infekcinėmis ligomis (su hepatitu B susijęs vaskulitas, su hepatitu C susijęs krioglobulineminis vaskulitas), onkologinėmis ligomis ir vaistais;
- vaskulitai, susiję su sisteminėmis ligomis;
- izoliuotas CNS vaskulitas;
- Kogano sindromas;
- nediferencijuoti vaskulitai.

1 pav. Vaskulitų klasifikacija pagal kraujagyslių pažeidimo skersmenį (adaptuota pagal 13 ir 14 literatūros šaltinius)



Čia: ANCA – antineutrofiliniai citoplazminiai antikūnai, anti-GBM – antikūnai prieš glomerulų bazinę membraną.

Klasifikacija gali būti labai įvairi, todėl apžvelgsime tik dažniausiai pasireiškiančius mūsų regione ir plačiai literatūroje aprašytus pirminius vaikų vaskulitus.

2012 metais SHARE iniciatyva buvo nuspręsta pateikti vaikų ir jaunų suaugusiųjų, sergančių reumatinėmis ligomis, priežiūros rekomendacijas (15). 2019 metais publikuotos vaskulitų priežiūros rekomendacijos, kuriomis remsimės ir šioje metodikoje (7, 8).

3. IMUNOGLOBULINO A VASKULITAS (SCHÖNLEINO-HENOCHO PURPURA)

3.1. Aprašas, epidemiologija, rizikos veiksniai

Imunoglobulino A vaskulitas (IgAV), kitaip vadinamas Schönleino-Henocho purpura (13), yra dažniausias sisteminis vaskulitas, pasitaikantis vaikų amžiuje, pažeidžiantis smulkiąsias kraujagysles, 3–26,7 atvejo 100 000 gyventojų, o didžiausias sergamumo pikas registruojamas 4–6 metų vaikų grupėje; berniukų ir mergaičių santykis yra 1,5 : 1 (16, 17). 90 proc. šios ligos atvejų diagnozuojama vaikams. VUL SK filialo VL Pediatrijos skyriuje per metus hospitalizuojama maždaug 30–35 vaikai iki 18 m. Klasikinę ligos simptomų tetradą sudaro: bėrimas (palpuojama purpura), artritas / artralgija, inkstų pažeidimo požymiai ir pilvo skausmas. Tikslī IgAV etiologija nėra žinoma (18). Nustatyta, kad ligai būdingas sezoniškumas, daugiau atvejų diagnozuojama rudenį, žiemą ir pavasarį, o tai patvirtina galimą IgAV ryšį su infekcijomis (19, 20). Daugiau nei pusė visų vaskulito atvejų buvo susiję su viršutinių kvėpavimo takų infekcijomis (21), ypač streptokokinės etiologijos (22). Taip pat registruoti su skiepais ir vabzdžių įgėlimais susiję atvejai (21, 23).

3.2. Patogeneze

IgAV yra imuninės kilmės smulkiųjų kraujagyslių vaskulitas, susijęs su IgA imuninių kompleksų (IK) atsidėjimu arteriolėse, kapiliaruose ir venulėse. Tikslī ligos etiologija, nepaisant atliekamų mokslinių tyrimų, lieka neaiški. Imunologiniai, genetiniai ir aplinkos veiksniai turi įtakos ligos išsivystymui (24–26).

Žmogaus leukocitų antigeno (ŽLA), taip pat kitų su imunine sistema susijusių genų polimorfizmai siejami su IgAV; kartais duomenys gali skirtis, priklausomai nuo etninių ir aplinkos veiksnių (27, 28).

Būdingas IgAV bruožas – leukocitoklastinis vaskulitas su IgA depozitais pažeistuose organuose. Odos bėrimų biopstatuose aptinkamas smulkiųjų kraujagyslių, dažniausiai pokapiliarinių venulių, pažeidimas, vyrauja neutrofilai ir monocitai (18). Imunofluorescenciniais tyrimais nustatoma IgA, komplemento C3 ir fibrino depozicija pažeistose kraujagyslėse. IgA, C3, fibrinas, IgG, rečiau IgM taip pat kaupiasi inkstų endotelio ir mezangijinėse ląstelėse.

Atliktose studijose siekta įrodyti, kad IgA ir jo kompleksų padidėjimas kraujo serume siejamas su IgAV patogenoze. Aptiktas padidėjęs IgA antikūnų, taip pat transformuojančio augimo faktoriaus skaičius, nustatyti IgA glikozilinimo pokyčiai pacientams, sergantiems IgAV (29, 30).

Aktyvuoti neutrofilai ir padidėjusi IL – 8 gamyba svarbūs IgAV patogenozėje (31).

3.3. Klasifikaciniai kriterijai

EULAR/PRINTO/PReS klasifikaciniai kriterijai (2010 m.) (32)

Palpuojama purpura arba petechijos (dažniausiai apatinėse galūnėse, nesusijusi su trombocitopenija) ir bent 1 iš 4 toliau išvardytų kriterijų:

- pilvo skausmas (difuzinis, ūmi pradžia), gali pasireikšti virškinimo trakto kraujavimu;
- artritas arba artralgija;
- inkstų pažeidimas (pasireiškiantis proteinurija > 0,3 g/24 val., hematurija);

- histopatologija: leukocitoklastinis vaskulitas arba proliferuojantis glomerulonefritas su dominuojančiais IgA depozitais (jautrumas 100 proc.; specifiškumas 87 proc.).

3.4. Klinikiniai simptomai

Klasikinę IgAV požymių tetradą sudaro:

- palpuojama purpura, nesant trombocitopenijos ir koaguliacijos sutrikimo,
- artritas arba artralgija,
- inkstų pažeidimo požymiai,
- pilvo skausmas.

Šie simptomai gali atsirasti per keletą dienų arba savaitių, taip pat skiriasi ir simptomų atsiradimo eiliškumas. Palpuojama purpura ir sąnarių skausmas dažnai yra pirmieji ligos simptomai ir jų nebuvimas dažnai sunkina ligos diagnostiką. Remiantis įvairių retrospektyvinių apžvalgų duomenimis, nustatytas klinikinių požymių pasireiškimo dažnumas:

I. *Odos pažeidimas*

Purpura būdinga $\frac{3}{4}$ pacientų. Atsiranda vidutiniškai keturios dienos prieš pasireiškiant kitiems simptomams (33). Bėrimas gali būti įvairaus pobūdžio: eritematozinis, makulinis, urtikarinis arba „taikinio“ tipo, poodiniai mazgeliai su hemoraginiu komponentu alkūnių ir kelių srityje. Bėrimo elementai gali susilieti į petechijas, ekchimozes ir palpuojamą purpurą. Bėrimas dažniausiai simetriškas, matomas apatinėse galūnėse, ant sėdmenų. Kūdikiams bėrimo elementų gali atsirasti liemens, viršutinių galūnių ir veido srityse, kartu su lokalia poodžio edema pėdų ir plaštakų nugariniuose paviršiuose, ant vokų, viršugalvio (18).

II. *Artritas / artralgija*

Pasireiškia daugiau negu 50–83 proc. pacientų, o sąnarių skausmas, kaip vienintelis ligos simptomas, pasireiškia tik maždaug 15 proc. pacientų. Būdingas migruojantis, sąnarių nedeformuojantis oligoartritas (pažeidžiami 1–4 sąnariai). Dažniausiai pažeidžiami apatinių galūnių stambieji (klubų, kelių, čiurnų), rečiau – viršutinės galūnės sąnariai (29, 34). Dažnai būna ryškus periartikulinis patinimas ir jautrumas, tačiau be didelės eksudacijos į sąnario ertmę, eritemos ar šilumos sąnario srityje. Būdingas išreikštas skausmingumas, judesių ribotumas. Kartais artritas gali pasireikšti kelios dienos iki atsirandant bėrimui (18).

III. *Virškinimo trakto pažeidimo simptomatika*

Ūmus pilvo skausmas būdingas apie 50 proc. pacientų, 20–30 proc. pasireiškia kraujavimas iš virškinimo trakto (VT). VT pažeidimo simptomai gali pasireikšti nuo lengvo pykinimo, vėmimo, pilvo skausmo arba žarnų nepraeinamumo iki sunkaus kraujavimo iš VT, žarnyno išemijos ir nekrozės, invaginacijos, perforacijos. Teigiamas slapto kraujo išmatose tyrimas nustatomas maždaug 56 proc. pacientų, tačiau masyvūs kraujavimai labai reti (35). VT simptomai dažniausiai išryškėja per 8 dienas jau atsiradus bėrimui (gali pasireikšti ir per ilgesnį laikotarpį arba dar prieš atsirandant būdingam bėrimui). Pilvo skausmas pasireiškia dėl pogleivio hemoragijų ir edemos (10).

IV. *Inkstų pažeidimas*

Įvairaus laipsnio inkstų pažeidimo požymiai nustatomi 20–54 proc. pacientų. Inkstų pažeidimas būdingesnis vyresniems vaikams ir suaugusiesiems (36), pasireiškia įvairaus laipsnio hematurija ir (arba) lengva proteinurija. Kreatinino koncentracijos, kraujospūdžio padidėjimas arba nefrozinio lygio proteinurija nustatomi labai retai (18). Tai vėliausiai išryškėjantis pažeidimas (dažniausiai jau nesant klinikinės simptomatikos, pasveikus), todėl tikslinga kartoti BŠT metų laikotarpyje.

Sergant IgAV labai retai gali pasireikšti ir kitų organų pažeidimas:

- *kapšelio* – pažeidimo dažnis svyruoja nuo 2 iki 38 proc. Požymiai gali būti panašūs į sėklidės užsisukimą: skausmas, patinimas, paraudimas. Diferencinės diagnostikos tikslais svarbu atlikti ultragarsinį tyrimą (UG) (18).
- *nervų sistemos pažeidimas* – retais atvejais IgAV sergantiems vaikams gali pasireikšti neurologinė simptomatika: galvos skausmas, traukuliai, ataksija, encefalopatija, kraujavimas galvos smegenyse, centrinė ir periferinė neuropatija (18).
- *kvėpavimo takų* – galimi nežymūs intersticinio audinio pakitimai, sutrikusi plaučių difuzinė geba, be žymesnės kvėpavimo takų pažeidimo simptomatikos (37, 38).
- *akių pažeidimas* – keratitas ir uveitas yra reti IgAV požymiai (39).

IgAV ir su juo susijusio inkstų pažeidimo diagnostikos ir gydymo rekomendacijos sudarytos remiantis SHARE projekto iniciatyva pasiūlytomis tarptautinėmis gairėmis (7).

3.5. Diagnostika

IgAV diagnostika dažniausiai remiasi klinikiniais požymiais (palpuojama purpura be trombocitopenijos / koagulopatijos ir du arba trys požymiai iš toliau išvardintų: artrito / artralgijos, pilvo skausmo arba inkstų pažeidimo) (40). Nesant tipinių ligos požymių, diagnozuoti gali būti sunkiau. Tokiu atveju atliekama pažeisto organo (odos, inkstų) biopsija, kurioje matomas leukocitoklastinis vaskulitas ir IgA depozitai. Diagnostinių laboratorinių tyrimų nėra, jie atliekami tik norint atskirti nuo kitų ligų (18).

3.5.1. Biopsija

Vaikams biopsiją būtina atlikti tada, kai yra neįprasta IgAV klinikinė išraiška arba esant reikšmingam inkstų pažeidimui. Mikroskopuojant matomas klasikinis leukocitoklastinis vaskulitas postkapiliarinėse venulėse ir IgA depozicija. Tai patognomoninis požymis. Atliekant odos biopsiją, pageidautina ją imti iš odos bėrimo (pažeidimo), kuris atsirado ne vėliau negu prieš 24 valandas. Imunofluorescencinius tyrimus būtina atlikti norint patvirtinti IgAV diagnozę, biopsija paimama iš kito bėrimais pažeistos odos ploto. Inkstų biopsija atliekama esant neaiškiai diagnozei ir pasireiškus sunkiam inkstų funkcijos sutrikimui. IgAV būdingas IgA atsidėjimas mezangiume. Šviesos mikroskopijoje galimi pokyčiai – nuo izoliuotos mezangiumo proliferacijos iki sunkaus pusmėnulio glomerulonefrito. Laiku nediagnozuotas IgA nefritas gali progresuoti iki inkstų funkcijos nepakankamumo (18).

3.5.2. Inkstų pažeidimo vertinimas

Visi vaikai, kuriems įtariamas IgAV, turi būti tiriami dėl galimo inkstų pažeidimo. Būtinai arterinio kraujospūdžio (AKS) matavimas, rytinio šlapimo tyrimas (vertinti hematurijos lygį, proteinurijos / albuminurijos lygį) ir GFG. AKS ir bendrą šlapimo tyrimą rekomenduojama monitoruoti 6–12 mėnesių nuo ligos pradžios (BŠT kas 1 mėnesį), net jeigu pirminio tyrimo metu šie rodikliai buvo normalūs (18).

3.5.3. Virškinimo trakto pažeidimo vertinimas

Visiems pacientams būtina atlikti slapto kraujo išmatose tyrimą. Esant stipriam pilvo skausmui, atlikti UG ir atmesti galimą žarnų nepraeinamumą – gyvybei grėsmingą būklę (18). Slapto kraujo išmatose tyrimą kartoti, jeigu atliekant pirminį tyrimą tyrimo rezultatas buvo teigiamas.

SHARE IgAV diagnostikos rekomendacijos pateikiamos 2 lentelėje.

2 lentelė. SHARE IgAV diagnostikos rekomendacijos (adaptuota pagal 9 literatūros šaltinį)

Diagnostikos rekomendacijos		L	S
Klasifikaciniai kriterijai			
1.	EULAR/PRINTO/PReS klasifikaciniai kriterijai (32)	2A	B
Biopsijos duomenys			
2.	IgAV patvirtinti turi būti atlikti: odos biopsija ir bioptato imunofluorescencinis tyrimas, esant netipiniam bėrimui ir (arba) galimų kitų bėrimo priežasčių atmetimui. Biopsija nereikalinga, kai yra tipiškas apatinių galūnių, sėdmenų bėrimas (palpuojama purpura).	4	D
3.	Neaptikus IgA imunofluorescencinio švytėjimo bioptate, IgAV diagnozės atmesti negalima.	3	C
Inkstų ištyrimas			
4.	Esant inkstų pažeidimui, atliekami tyrimai: GFG, šlapimo tyrimai (vertinama hematurija, šlapimo baltymo / kreatinino ir albumino / kreatinino santykis).	2B	C
5.	Būtina vaikų nefrologo konsultacija, nustatius vidutinio laipsnio proteinuriją* arba esant sumažėjusiam GFG (< 80 ml/min/1,73m ²).	4	D
6.	Būtina atlikti inkstų biopsiją, jeigu IgAV sergančiam pacientui nustatoma sunkaus laipsnio proteinurija (> 250 mg/mmol ne trumpiau nei 4 savaites), persistuojanti vidutinio laipsnio proteinurija (100–250 mg/mmol) > 4 savaites arba sumažėjęs GFG (< 80 ml/min/1,73m ²).	2A	-
Vaizdiniai tyrimai			
7.	Esant stipriam pilvo skausmui, būtina atlikti pilvo organų ultragarsinį tyrimą, kad būtų atmesta žarnų invaginacijos tikimybė.	4	D

* Vidutinio laipsnio proteinurija: šlapimo baltymo ir šlapimo kreatinino santykis – 100–250 mg/mmol rytinio šlapimo tyrime.

Čia: L – įrodymų lygis, 1A – kohortinių tyrimų metaanalizė, 1B – atsitiktinių imčių tyrimų metaanalizė, 2A – kohortiniai tyrimai, 2B – atsitiktinių imčių tyrimai, 3 – aprašomieji tyrimai, 4 – ekspertų nuomonė, S – rekomendacijos stiprumas, A – paremtos 1 įrodymų lygmeniu, B – paremtos 2 įrodymų lygmeniu arba išvestos iš 1 lygmens, C – paremtos 3 įrodymų lygmeniu arba išvestos iš 1 bei 2 lygmenų, D – paremtos 4 įrodymų lygmeniu arba išvestos iš 3 bei 4 lygmenų.

SHARE – Europos vaikų reumatologų bendroji informacijos prieiga ir centras, IgAV – IgA vaskulitas, PReS – Europos vaikų reumatologų draugija, EULAR – Europos antireumatinė lyga, PRINTO – vaikų reumatologijos tarptautinių tyrimų organizacija, GFG – glomerulų filtracijos greitis.

3.6. Gydymas

Dauguma pacientų, sergančių IgAV, pasveiksta savaime ir gali būti prižiūrimi ambulatoriškai. Pirminis palaikomasis gydymas apima adekvačią hidrataciją, poilsį, skausmo malšinimą (18).

3.6.1. Skausmo malšinimas, uždegimo mažinimas

Naudojami NVNU (dažniausiai paracetamolis arba diklofenakas). Gliukokortikoidai (GKK) skausmą sumažina, tačiau nesutrumpina ligos trukmės, todėl GKK skiriami tik esant sunkiai ligos eigai (prednizolonas 1–2 mg/kg p/os, max. 60 mg/dieną arba metilprednizolonas 0,8–1,6 mg/kg/dieną i/v, max. 64 mg/dieną). GKK mažinami lėtai per 4–8 sav.

3.6.2. Inkstų pažeidimo gydymas

Inkstų pažeidimo gydymas pateiktas 2 paveiksle.

Indikacijos hospitalizacijai (18):

- Nesugebėjimas išgerti pakankamo kiekio skysčių
- Stiprus pilvo skausmas
- Reikšmingas kraujavimas iš virškinimo trakto
- Psichinės būklės pokyčiai
- Sunkus sąnarių pažeidimas, ribojantis rūpinimąsi savimi
- Inkstų nepakankamumas (padidėjęs kreatininas), arterinė hipertenzija ir (arba) nefrozinis sindromas

SHARE IgA vaskulito ir nefrito gydymo rekomendacijos pateikiamos 3 lentelėje, 2 paveiksle.

3 lentelė. SHARE IgAV gydymo rekomendacijos (adaptuota pagal 7 literatūros šaltinį)

Gydymo rekomendacijos		L	S
Nuskausminimas			
1.	Būtinai tinkamas nuskausminimas esant IgAV sukeltai artropatijai*	4	D
2.	NVNU galima vartoti, esant nesutrikusiai inkstų funkcijai	4	D
3.	Būtinai tinkamas nuskausminimas esant IgAV sukeltam pilvo skausmui	4	D
Kortikosteroidų (KS) skyrimas			

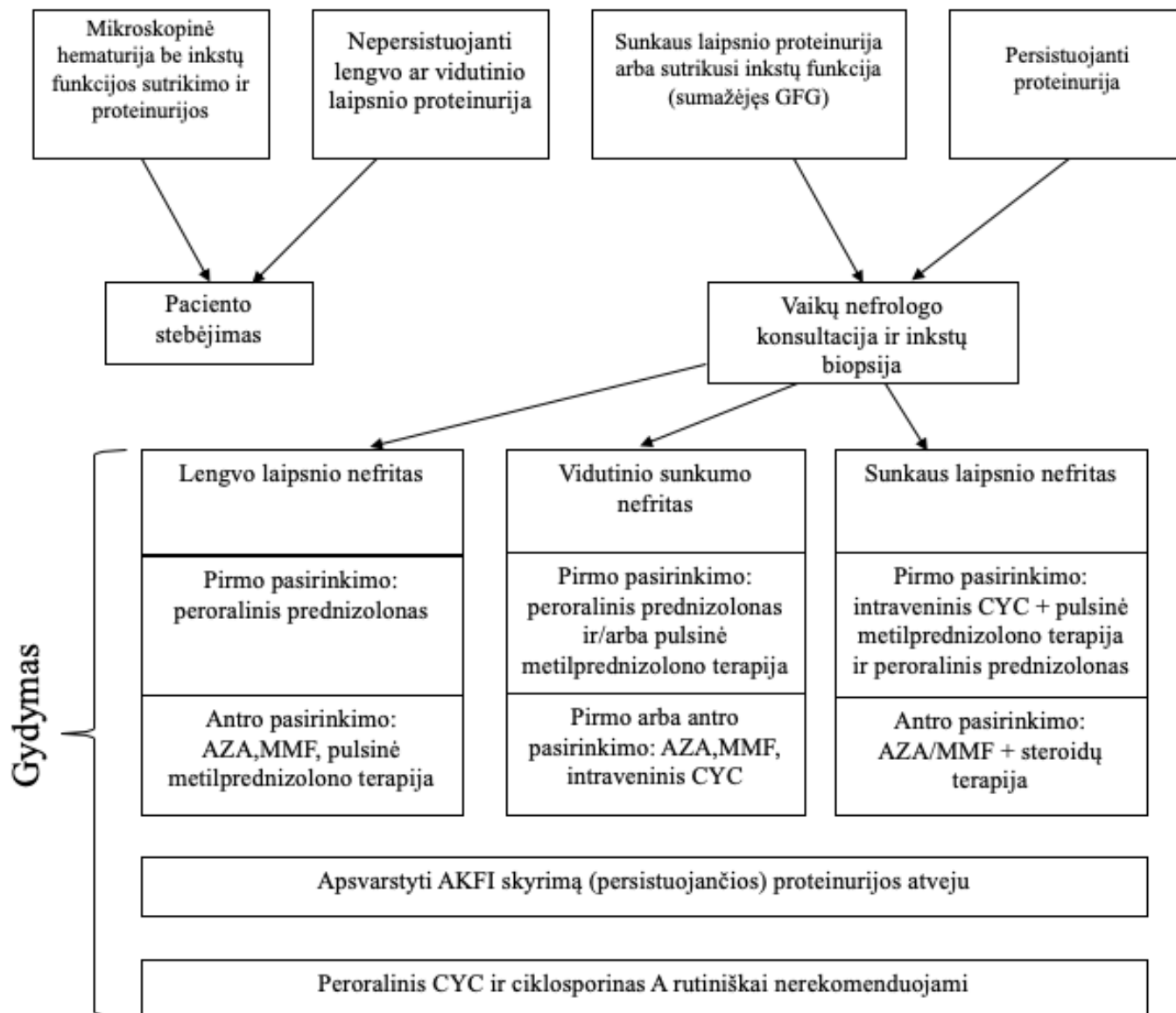
5.	Esant stipriam pilvo skausmui ir (arba) kraujavimui iš virškinimo trakto (atmetus žarnų invaginacijos galimybę) gali būti skiriami KS	4	D
6.	Peroralinio KS dozė (prednizolono) turėtų būti 1–2 mg/kg/d.	4	D
7.	Sunkiais ligos atvejais gali būti skiriama pulsinė metilprednizolono terapija (10–30 mg/kg, maksimali dozė 1g/d. 3 dienas iš eilės)	4	D
8.	Norint išvengti IgAV nefrito išsivystymo, profilaktinis gydymas KS neskiriamas	1B	C
IgAV nefritas			
9.	Prieš skiriant IgAV nefrito gydymą būtina vaikų nefrologo konsultacija	4	D
10.	Nėra atlikta pakankamai patikimų, įrodymais pagrįstų tyrimų, susijusių su IgAV nefrito gydymu, todėl reikalinga kuo skubiau atlikti randomizuotas kontrolines IgAV nefrito gydymo studijas	4	D
11.	IgAV nefritui gydyti galima skirti AKFI, norint išvengti / sustabdyti antrinę glomerulų pažeidimą pacientams, kuriems būdinga persistuojanti proteinurija	4	D
12.	Peroralinis prednizolonas turėtų būti pirmo pasirinkimo vaistas gydant lengvo laipsnio IgAV nefritą	4	D
13.	AZA, MMF ir (arba) pulsinė metilprednizolono terapija gali būti skiriami kaip antro pasirinkimo vaistai gydant IgAV nefritą (prieš tai atlikus inkstų biopsiją)	4	D
14.	Peroralinis prednizolonas ir (arba) pulsinė metilprednizolono terapija yra pirmas pasirinkimas gydant vidutinio sunkumo IgAV nefritą	4	D
15.	AZA, MMF arba intraveninis CYC gali būti skiriami kaip pirmo arba antro pasirinkimo vaistai gydant vidutinio sunkumo IgAV nefritą	4	D
16.	Ciklosporinas arba peroralinis CYC nėra rekomenduojami rutiniškai skirti vidutinio sunkumo IgAV nefritui gydyti	4	D
17.	Kaip ir gydant kitus sisteminius smulkiųjų kraujagyslių vaskulitus, intraveninis CYC su pulsine metilprednizolono terapija ir (arba) peroraliniu prednizolonu rekomenduojami kaip pirmo pasirinkimo gydymas pacientams, sergantiems sunkiu IgAV nefritu	4	D
18.	AZA ir MMF kartu su steroidų terapija gali būti skiriami kaip palaikomasis gydymas sergant sunkiu IgAV nefritu	4	D
19.	Viena iš galimų IgAV nefrito gydymo rekomendacijų schemų pateikiama 2 paveiksle	4	D

* Būtinai adekvatus skysčių vartojimas vartojant NVNU (nesteroidinius vaistus nuo uždegimo).

Čia: L – įrodymų lygmuo, 1A – randomizuotų kontrolinių tyrimų metaanalizė, 1B – randomizuotos kontrolinės studijos, 2A – nerandomizuoti kontroliniai tyrimai, 2B – kvaziekperimentinis tyrimas, 3–aprašomieji tyrimai, 4 – ekspertų nuomonė, S – rekomendacijos stiprumas, A – paremtos 1 įrodymų lygmeniu, B – paremtos 2 įrodymų lygmeniu arba išvestos iš 1 lygmens, C – paremtos 3 įrodymų lygmeniu arba išvestos iš 1 bei 2 lygmenų, D – paremtos 4 įrodymų lygmeniu arba išvestos iš 3 bei 4 lygmenų.

SHARE – Europos vaikų reumatologų bendroji informacijos prieiga ir centras, IgAV – imunoglobulino A vaskulitas, AKFI – angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorius, AZA – azitromicinas, MMF – mikofenolato mofetilis, CYC – ciklofosfamidas.

2 pav. IgAV asocijuoto nefrito stebėjimo ir gydymo rekomendacijos (adaptuota pagal 9 literatūros šaltinį)



Čia: GFG – glomerulų filtracijos greitis, AZA – azitromicinas, MMF – mikofenolato mofetilis, CYC – ciklofosfamidas, AKFI – angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai.

3.7. Prognozė

Trumpalaikės ir ilgalaikės IgAV išėitys yra geros. Jeigu nėra ryškaus inkstų pažeidimo, pirmasis IgAV epizodas praeina per 1 mėn. 67 proc. pacientų epizodai nesikartoja (18). Likusiam trečdaliui IgAV pasikartoja 1 kartą, dažniausiai per 4 mėn. nuo pirmo epizodo (34). Pacientams, kuriems kartu pasireiškė ir inkstų pažeidimas ir (arba) žymus uždegiminių rodiklių padidėjimas ir (arba) buvo taikyta GKK terapija, remisijos dažnesnės (34, 41). Ilgalaikis IgAV sergamumas būdingas išsivysčius lėtiniam negrįžtamam inkstų pažeidimui. Lėtinės inkstų ligos rizika padidėja suaugusiesiems (42).

3.8. Tolesnis stebėjimas

Pacientams, sergantiems IgAV, kuriems pasireiškė inkstų pažeidimas, 90 proc. šis pažeidimas išsivystė per 1 mėnesį nuo ligos pradžios, 97 proc. – per 6 mėn. nuo ligos pradžios, todėl labai svarbu toliau stebėti dėl galimo inkstų pažeidimo. AKS ir bendrą šlapimo tyrimą rekomenduojama monitoruoti 6–12 mėnesių nuo ligos pradžios (BŠT kas 1 mėnesį). Slapto kraujo išmatose tyrimą kartoti, jeigu atlikus pirminį tyrimą rezultatas buvo teigiamas (18).

4. KAWASAKI LIGA

4.1. Įvadas

Kawasaki liga (KL) yra antras pagal dažnumą vaikų vaskulitas, pažeidžiantis smulkiąsias ir vidutinio spindžio arterijas (17, 43). Dažniausiai KL pasireiškia karščiavimu ir kitais ūmiam uždegimui būdingais simptomais, vidutiniškai trunkančiais 12 dienų (negydant). Etiologija nežinoma. KL gali sukelti įvairias širdies ir kraujagyslių sistemos komplikacijas, įskaitant vainikinių arterijų aneurizmas, kardiomiopatiją su sumažintu miokardo kontraktiškumu ir širdies nepakankamumu, miokardo infarktą, aritmijas ir periferinių arterijų okliuziją. Išsivysčius komplikacijoms, reikšmingai padidėja pacientų mirtingumas ir sergamumo trukmė, ypač jeigu nebuvo skirtas tinkamas gydymas. Pradėjus skirti intraveninę imunoglobuliną, aneurizmų išsivystymo ir mirtingumo dažnis dramatiškai sumažėjo (44). Ketvirčiui negydytų pacientų vystosi koronarinių arterijų aneurizmos (KAA) ir tai yra viena dažniausių vaikų įgytų širdies ligų priežasčių išsivysčiusiose šalyse (43). Ankstyva diagnostika yra labai svarbi, norint gauti gerus gydymo rezultatus (44).

Epidemiologija skiriasi priklausomai nuo geografinės vietos, svyruoja nuo 8,39/100 000 (Didžiosios Britanijos duomenimis) iki 215/100 000 vaikų iki 5 metų. 90 proc. vaikų, sirgusių KL, amžius < 5 metų (45, 46). Didžiausias vaikų iki 5 metų sergamumas yra Japonijoje ir kitose Azijos šalyse. Berniukai serga dažniau nei mergaitės (43).

4.2. Etiologija, patogenezė, rizikos veiksniai

KL priežastys nėra žinomos, tačiau manoma, kad ligą gali sukelti virusų išprovokuotas nenormalus imunologinis atsakas žmonėms, turintiems genetinę predispoziciją (43, 47). Ligai būdingas sisteminis uždegiminis atsakas. Uždegiminės ląstelės infiltruoja arterijų sienelę, pažeidžia jų struktūrą ir todėl formuojasi arterijų aneurizmos (KL būdingas koronarinių arterijų pažeidimas). Iki šiol nėra žinoma, kas skatina uždegiminę infiltraciją (44). KL ir kitų vaikų infekcinių ligų panašumai leidžia įtarti, kad KL išprovokuoja užkrečiamas sukėlėjas (44, 48), tačiau nėra identifikuotas nė vienas virusas, bakterija, bakterijų toksinas ar kitas patogenas, susijęs su KL. Kadangi dažniau serga Azijos gyventojai, manoma, kad genetiniai veiksniai ir mutacijos yra svarbūs šios ligos patogenezėje. Daugybė genų polimorfizmų susiję su padidėjusia rizika sirgti KL, kai kurie susiję su koronarinių arterijų pažeidimo, aneurizmų susiformavimo rizika. Taip pat tiriami ir aplinkos veiksniai, tačiau kol kas tikslių veiksnių priežastinis ryšys su KL nepatvirtintas (44).

4.3. Klinikiniai simptomai

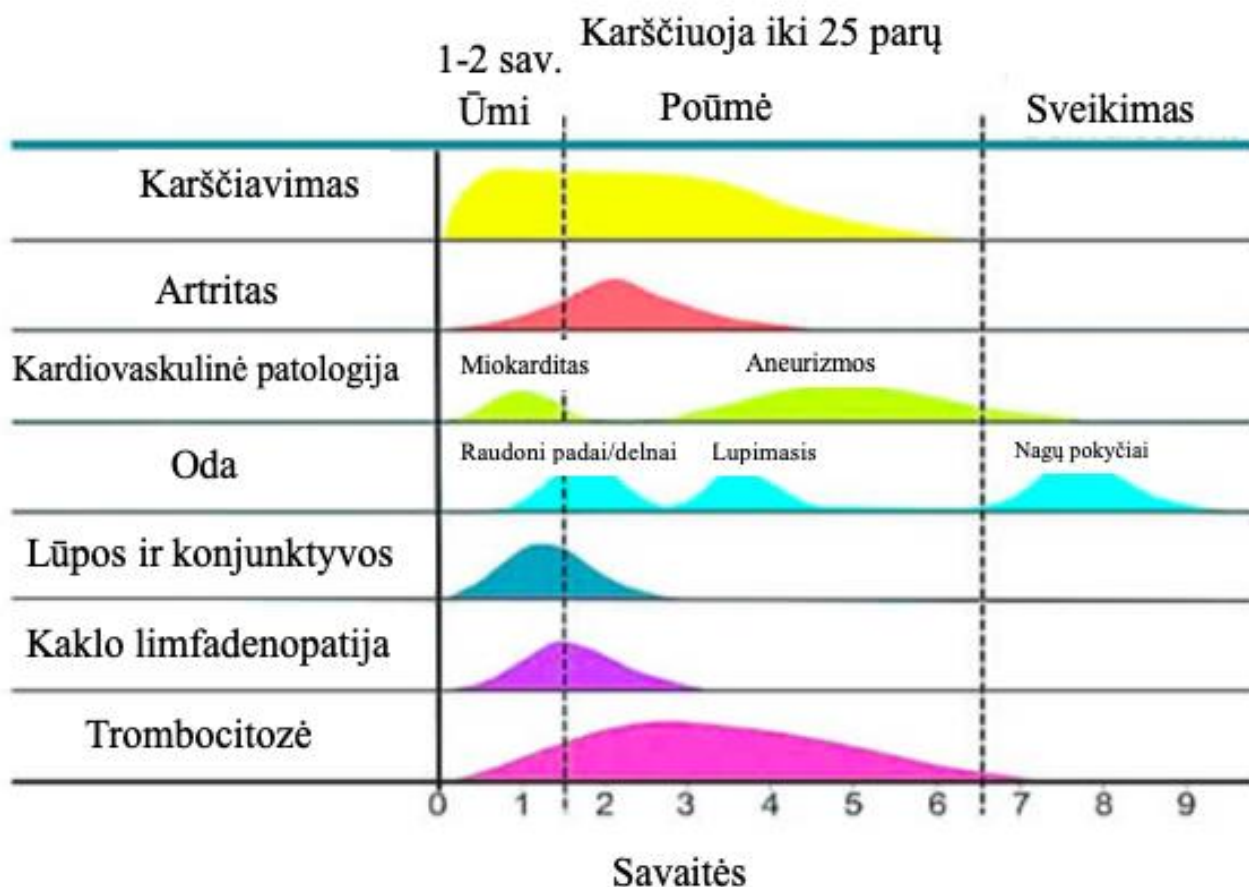
KL suskirstyta į klinikines fazes, kurios pateiktos 3 paveiksle.

KL būdinga sisteminio uždegimo klinika (49):

- **Febrilus karščiavimas**, sunkiai valdomas antipiretikais, išlieka $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ visą ligos laikotarpį. Jei vaikas be aiškios priežasties karščiuoja ≥ 5 dienas, reikėtų pagalvoti apie KL (49).
- **Abipusis nepūlingas konjunktyvitas** (90 proc. pacientų) atsiranda per kelias dienas nuo karščiavimo pradžios. Kartu gali būti fotofobija, priekinis uveitas (44).

- **Mukozitas:** būdingos sausos, įtrūkusios lūpos, „avietinis“ liežuvis.
- **Bėrimas ir kiti odos pakitimai:** dažniausiai išberia pirmomis ligos dienomis, ypač liemenį ir galūnes. Bėrimas polimorfinis. Būdinga, kad oda buvusios BCG vakcinacijos vietoje parausta, formuojasi šašelis. Vėliausias simptomas yra padų bei delnų eritema ir edema. Sveikimo fazėje didžiajai daliai vaikų lupasi oda (pradedant nuo rankų ir kojų pirštų) ir nagai (49).
- **Kaklo limfadenopatija:** būdingas priekinių kaklo limfmazgių padidėjimas (dažniausiai vienpusis), tačiau šis simptomas būdingas tik maždaug pusei sergančiųjų. Jei nustatoma sisteminė limfadenopatija, splenomegalija, reikėtų apsvarstyti kitas diagnozes (49).
- **Kardiovaskuliniai simptomai:** KAA vystosi praėjus bent 10 dienų nuo ligos pradžios ar vėliau. Pradžioje pasireiškia tachikardija, galopo ritmas, prislopinti širdies tonai. Dėl sumažėjusios perfuzijos kūdikių rankų ir kojų pirštai gali būti šalti, blyškūs ar cianotiški (49).
- **Artritas:** 7,5–25 proc. pacientų pasireiškia didžiųjų sąnarių pažeidimas, nedeformuojantis, savaimine praeinantis (49).
- **Irzlumas** – būdingas ligos bruožas, kai vaikas labai dirgus, sunkiai nuraminamas ir jo būseną neadekvati bendrai būklei (43).
- **Kiti simptomai:** viduriavimas, vėmimas, pilvo skausmas, kosulys, sloga (49).

3 pav. KL klinikinės fazės (50)



4.4. Diagnostika

4.4.1. Klinikinė

Remiantis anksčiau aprašytais simptomais.

4.4.2. Laboratorinė

Būdingi padidėję sisteminio uždegimo markeriai: CRB, ENG, neutrofilinė leukocitozė, ne daugiau nei 5 kartus padidėjusi feritino koncentracija. Vėliau, maždaug antrąją ligos savaitę, išryškėja trombocitozė. Būdinga, kad sveikstant CRB mažėja, tačiau esant sunkiai ligos formai gali ilgai likti padidėjęs. BKT dažnai pasireiškia normochrominė normocitinė anemija, BŠT – leukociturija. ENG po IVIG infuzijos atlikti netikslinga dėl galimai iškreiptų rezultatų (51). Kiti KL būdingi laboratorinių tyrimų pokyčiai: elektrolitų, inkstų funkcijos rodiklių, kepenų fermentų padidėjimas (ypač ALT) (49, 52, 53).

4.4.3. Vaizdiniai tyrimai

Širdies echoskopija: 25 proc. negydytų vaikų išsivysto KAA, tačiau kartu gali būti randamas ir kitokio pobūdžio širdies pažeidimas – perikarditas, miokarditas, širdies nepakankamumas, miokardo infarktas (43).

4.5. Diagnostikos kriterijai

KL diagnozuojama remiantis klinika ir laboratoriniais tyrimo metodais. Nėra diagnostinio tyrimo, kuris leistų patvirtinti KL (8). KL diagnostiniai AŠA kriterijai pateikiami 4 lentelėje.

4 lentelė. KL diagnostiniai AŠA kriterijai (2017 m.) (adaptuota pagal 37 literatūros šaltinį)

Kriterijai	Apibūdinimas
Karščiavimas	Daugiau nei 5 dienas trunkantis karščiavimas, + 4 iš 5 toliau išvardytų kriterijų:
1. Konjunktyvitas	Abipusis, nepūlingas, bulbarinis
2. Limfadenopatija	Kaklo srityje, dažniausiai vienpusė, >1,5 cm skersmens
3. Bėrimas	Makulopapulinis, difuzinis eritroderminis ar daugiaformė eritema
4. Lūpų ir burnos gleivinės pakitimai	Raudonos, sausos, įtrūkusios lūpos, „avietinis“ liežuvis arba difuzinė burnos ir ryklės eritema
5. Galūnių pokyčiai	Ūmioje fazėje delnų ir padų paraudimas, edema, poūmėje – odos lupimasis.

Čia: AŠA – Amerikos širdies asociacija.

SHARE ekspertai siekdami laiku diagnozuoti KL, rekomenduoja: jei 5 iš 6 diagnostinių kriterijų nustatomi dar iki 5 karščiavimo dienos arba jei nustatomos KAA ar išsiplėtimas, gydymas turėtų būti pradedamas anksčiau (53–55).

Atipinė KL diagnozuojama, kai nepakanka diagnostinių kriterijų, tačiau yra didelė šios ligos tikimybė. Tokiu atveju rekomenduojama atlikti širdies echoskopiją (52–55).

4.6. Diferencinė diagnostika

- Tymai, adenovirusinė, enterovirusinė infekcijos, streptokokinis tonzilitas – šioms ligoms nebūdingas toks stiprus uždegiminis atsakas. Adenovirusinei infekcijai būdingas pūlingas konjunktyvitas. Streptokokiniam tonzilitui būdingas pūlingos apnašos ant tonzilių.
- Skarlatina ir toksinio šoko sindromas – skarlatinai nebūdingas konjunktyvitas, o toksinio šoko sindromui būdinga viso kūno edema.
- Sisteminis jaunatvinis idiopatinis artritas – jam nebūdingi junginių ir burnos gleivinės pakitimai.
- Vaistų šalutinis poveikis (Styveno Džonsono sindromas).
- Kitos ligos ir būklės: reumatas, SRV, kūdikių mazginis poliarteritas, EBV, CMV, parvovirusinė infekcijos, gripas, *Mycoplasma pneumoniae* infekcija, leptospirozė, riketsijozė, gyvsidabrio toksiškumas, limfoma (43, 49).

4.7. SHARE diagnostikos rekomendacijos

KL SHARE diagnostikos rekomendacijos pateikiamos 5 lentelėje.

5 lentelė. KL diagnostikos rekomendacijos (adaptuota pagal 8 literatūros šaltinį)

Diagnozės nustatymas	L	S
1. Yra įvairių diagnozės nustatymo kriterijų. KL diagnozei nustatyti turėtų būti taikomi AŠA kriterijai.	4	D
2. KL diagnozė turėtų būti įtariama kiekvienam vaikui, kuris karščiuoja, yra išbertas ir kurio padidėję uždegiminiai rodikliai, ypač jei simptomai tęsiasi daugiau nei 4 dienas.	4	D
3. KL diagnozės nustatymas ir gydymo pradžia neturėtų būti atidedami, jei: <ul style="list-style-type: none">○ Nustatyti 5 iš 6 diagnostinių kriterijų iki 5 karščiavimo dienos○ Yra koronarinių arterijų išsiplėtimas ar aneurizmos○ ≥ 5 dienas išlieka padidėję uždegiminiai rodikliai ir (arba) kūdikių ir mažų vaikų karščiavimas be paaiškinamos priežasties	4	D
4. Pacientams, kuriems įtariama KL, tačiau jie dar neatitinka visų diagnostinių kriterijų, ligos tikimybę sustiprina: <ul style="list-style-type: none">○ didelis irzlumas○ atsinaujinusi eritema ir (arba) induracija BCG vakcinacijos vietoje	4	D
5. Atipinė KL forma neatitinka visų diagnostinių kriterijų, tačiau šie vaikai, ypač kūdikiai, patiria riziką, kad formuosis koronarinių arterijų aneurizmos.	4	D
6. Turėtų būti sukurti ir validuoti kriterijai atipinei KL diagnozuoti*.	4	D
7. Vaikams, kuriems nustatyti mažiau nei 5 iš 6 diagnostinių kriterijų (atipinė KL) ir yra padidėję uždegiminiai rodikliai (be paaiškinamos priežasties), reikėtų svarstyti apie širdies echoskopijos atlikimą.	3	D

8. Rekomenduojama atlikti šiuos laboratorinius tyrimus: BKT + leukograma, CRB, ENG, kepenų fermentai, bilirubinas, albuminas, natrio koncentracija kraujyje, inkstų funkcijos rodikliai, BŠT. Įtariant makrofagų aktyvacijos sindromą, tirti feritino ir fibrinogeno koncentraciją kraujyje.	3	C
9. Įtariant infekcinį meningitą, atlikti nugaros smegenų skysčio tyrimus.	4	D
10. Vertinant atsparumo intraveniniam imunoglobulinui riziką, svarbūs pakitimai: žema natrio koncentracija, padidėjusi bilirubino koncentracija, padidėjusi ALT koncentracija, mažas trombocitų skaičius, aukšta CRB koncentracija, žema albumino koncentracija kraujyje.	3	C
11. Laboratoriniai tyrimai, svarbūs vertinant uždegimą: BKT, CRB, ENG (prieš skiriant intraveninį imunoglobuliną).	2B	C
12. Visiems pacientams, kuriems įtariama KL, ligos pradžioje turėtų būti atliekama širdies echoskopija ir EKG.	1A	B
13. Visiems vaikams, kurių pirmoji širdies echoskopija buvo be pakitimų arba liga tapo neaktyvi, reikia kartoti širdies echoskopiją po 2 savaičių nuo pirmos intraveninio imunoglobulino dozės.	1A	B
14. Visiems pacientams reikia kartoti širdies echoskopiją po 6–8 savaičių nuo ligos pradžios.	2A	C
15. Pacientams su besitęsiančiu aktyviu uždegimu (didėjanti ar išliekanti padidėjusi CRB koncentracija ir (arba) išliekantys simptomai), EKG ir širdies echoskopiją reikia kartoti bent 1k./sav., monitoruojant dėl galimų kardiologinių komplikacijų.	2A	C
16. Pacientams, kuriems pirmos širdies echoskopijos metu nustatytos koronarinių kraujagyslių anomalijos, širdies echoskopiją reikia kartoti bent 1 k./sav., norint įvertinti pažeidimo progresavimą, kol stabilizuojasi klinikinė būklė.	2A	C
17. Vaikams, kuriems susiformavo koronarinių arterijų aneurizmos, EKG ir širdies echoskopiją reikia kartoti kas 3–6 mėnesius, priklausomai nuo aneurizmos dydžio**.	4	D

*Šios SHARE rekomendacijos suformuluotos remiantis 2017 m. AŠA KL rekomendacijomis, kuriose pateiktas įrodymais nepagrįstas atipinės KL diagnostikos ir gydymo algoritmas. Kadangi algoritmas įrodymais nepagrįstas, reikia atlikti daugiau tyrimų.

**Arba pagal vaikų kardiologo rekomendacijas.

Čia: L – įrodymų lygis, 1A – kohortinių tyrimų metaanalizė, 1B – atsitiktinių imčių tyrimų metaanalizė, 2A – kohortiniai tyrimai, 2B – atsitiktinių imčių tyrimai, 3 – nepalyginamieji aprašomieji tyrimai, 4 – ekspertų nuomonė, S – rekomendacijos stiprumas, A – paremtos 1 įrodymų lygmeniu, B – paremtos 2 įrodymų lygmeniu arba išvestos iš 1 lygmens, C – paremtos 3 įrodymų lygmeniu arba išvestos iš 1 bei 2 lygmenų, D – paremtos 4 įrodymų lygmeniu arba išvestos iš 3 bei 4 lygmenų.

AŠA – Amerikos širdies asociacija, ALT – alanininė aminotferazė; AST – asparagininė aminotferazė, KL – Kawasaki liga, SHARE – Europos vaikų reumatologų bendroji informacijos prieiga ir centras, BKT – bendras kraujo tyrimas, CRB – C reaktyvusis baltymas, ENG – eritrocitų nusėdimo greitis, BCG – *Bacillus Calmette–Guérin*, BŠT – bendras šlapimo tyrimas, EKG – elektrokardiografija.

4.8. Gydymas

4.8.1. Intraveninis imunoglobulinas

Skiriama vienkartinė intraveninė infuzija 2 g/kg per 8–12 valandų. Efektyvus, jeigu skiriamas per 7–10 dienų nuo ligos pradžios. Veikia sistemiškai, malšina uždegimą, mažina temperatūrą ir ūmios fazės baltymų kiekį, turi T ląstelių slopinamąjį poveikį (8, 56).

4.8.2. Aspirinas

Pradinė dozė yra 30–50 mg/kg/dieną dalinant į 4 dozes (52). Dozė mažinama iki 3–5 mg/kg/dieną, kai pacientas nebekarščiuoja 48 valandas, gerėja klinikinė būklė ir mažėja CRB koncentracija (56). Aspirinas nebeskiriamas, jei po 6–8 savaičių echokardioskopija išlieka be pakitimų. Aspirinas vartojamas toliau, jei išlieka koronarinių arterijų aneurizmos ir net aneurizmoms išnykus rekomenduojama tęsti aspirino skyrimą, nes manoma, kad išlieka koronarų endotelio pažeidimas (8). Mažos aspirino dozės nėra susijusios su Rėjaus sindromu, todėl aspirinas turėtų būti toliau vartojamas ir esant infekcijai. Vaikams, vartojantiems aspiriną, nerekomenduojama kartu skirti NVNU (52).

4.8.3. Gliukokortikoidai

20–40 proc. pacientų yra atsparūs gydymui intraveniniu imunoglobulinu, dėl to didėja aneurizmų išsivystymo rizika (57, 58) (6 lentelė). Pacientams, kurie atsparūs gydymui intraveniniu imunoglobulinu, t. y. praėjus 48 valandoms po intraveninio imunoglobulino skyrimo, tęsiasi karščiuavimas ir (arba) uždegimas arba klinikinė simptomatika, rekomenduojama skirti GKK. Gydantis gydytojas sprendžia, ar kartu su GKK skirti antrą intraveninio imunoglobulino dozę (54).

6 lentelė. Atsparumo intraveniniam imunoglobulinui laboratoriniai žymenys ir rizikos veiksniai (Kobayashi kriterijai) (59–61):

		Balai
Natris	≤ 133 mmol/l	2
Intraveninis imunoglobulinas	Paskirtas ≤ 4 dienos nuo ligos pradžios	2
Asparagininė aminotferazė	≥ 100 IU/L	2
Neutrofilai (proc.)	≥ 80	2
C reaktyvusis baltymas (mg/dL)	≥ 10	1
Amžius (mėn.)	≤ 12	1
Trombocitai (x 10 ⁹ /l)	≤ 300	1

Kobayashi kriterijai ≥ 4 balų rodo didesnę atsparumo IVIG riziką.

Papildomas gydymas gliukokortikoidais turėtų būti skiriamas, jeigu:

- yra rezistentiškumas IVIG, tęsiasi karščiavimas ir (arba) uždegimas, arba klinikinė simptomatika, praėjus 48 valandoms po intraveninio imunoglobulino skyrimo (54);
- Kobayashi balas ≥ 4 (62);
- yra hemofagocitinės limfocitozės požymių (63);
- yra šoko požymių (64);
- jaunesniems nei 1 metų pacientams (54);
- kuriems jau diagnozuojant nustatomos koronarų ar kitų arterijų aneurizmos (54).

4.8.4. TNF alfa inhibitorių skyrimas

Reikėtų svarstyti TNF alfa inhibitorių skyrimą pacientams, kuriems uždegimas tęsiasi nepaisant gydymo IVIG, aspirinu ir gliukokortikoidais (65).

4.8.5. Antikoagulantai ir antiagregantai

Pacientams, kuriems diagnozuotos vidutinio dydžio aneurizmos, kartu su aspirinu 3–5 mg/kg/dieną, rekomenduojama apsvarstyti klopidozolio 0,5–1 mg/kg/dieną skyrimą. Pacientams, kuriems diagnozuotos gigantinės aneurizmos, kartu su aspirinu rekomenduojama skirti antikoagulantus (varfariną, palaikant INR 2–3). Vietoj varfarino galima skirti mažos molekulinės masės hepariną, ypač mažiems vaikams, kuriems sunku tinkamai dozuoti varfariną (52).

4.8.6. Kiti vaistai

Ciklosporinas, ciklofosfamidai, metotreksatas, anakinra ar plazmaferezė skiriami tik individualiais atvejais, aptarus su kitais specialistais (8).

4.9. SHARE gydymo rekomendacijos

KL SHARE gydymo rekomendacijos pateikiamos 7 lentelėje.

7 lentelė. KL SHARE gydymo rekomendacijos (8)

Gydymas	L	S
1. Diagnozavus KL būtina kuo greičiau pradėti gydymą; tai taikytina ir tipinei, ir atipinei KL.	1A	A
2. Rekomenduojama skirti IVIG 2 g/kg vienkartinę infuziją.	1A	A
3. Ne japonų kilmės pacientams Kobayashi kriterijai (≥ 4) rodo didesnę atsparumo IVIG riziką, tačiau neigiami kriterijai (< 4) nepašalina atsparumo tikimybės.	2A	C
4. Visi pacientai, gydomi IVIG, turėtų būti gydomi aspirinu 30–50 mg/kg/dieną, kol nekarščiuos 48 valandas, pradės gerėti klinikiniai simptomai ir mažėti uždegiminiai rodikliai (CRP).	2A	C

5. Pasibaigus karščiavimui ir išnykus uždegimo požymiams, aspirino dozė mažinama iki 3–5 mg/kg vieną kartą per dieną.	3	D
6. Jei sveikimo fazėje išlieka aneurizmos, mažos aspirino dozės (3–5 mg/kg) skiriamos ilgą laiką, kol aneurizmos išnyksta.	3	D
7. Reikėtų apsvarstyti ilgalaikį mažų aspirino dozių skyrimą pacientams, kuriems koronarinių arterijų aneurizmos išnyksta, individualiai įvertinus naudos ir žalos santykį.	4	D
8. Gydytas kortikosteroidais skiriamas pacientams, sergantiems sunkia KL forma: <ul style="list-style-type: none"> ○ atsparūs IVIG – paskyrus 2 g/kg vienkartinę infuziją, praėjus daugiau nei 48 val., išlieka karščiavimas, klinikiniai požymiai, padidėję uždegiminiai rodikliai ○ Kobayashi ≥ 4 balų ○ HLH požymiai ○ Šoko požymiai ○ Jaunesni nei 1 metų ○ Kuriems ligos pradžioje diagnozuotos koronarinių ir (arba) periferinių kraujagyslių aneurizmos 	1A 1A 3 4 4 4 4	A C C D D D D
9. Galimi du gliukokortikoidų skyrimo režimai: <ul style="list-style-type: none"> ○ metilprednizolonas 0,8 mg/kg 2 kartus per dieną 5–7 dienas arba kol normalizuojasi CRB, vėliau prednizolonas <i>per os</i> 2 mg/kg/dieną mažinant dozę ir nutraukiant skyrimą per 2–3 savaites ○ metilprednizolonas 10–30 mg/kg (max. 1g/dieną) vieną kartą per dieną 3 dienas, vėliau prednizolonas <i>per os</i> 2 mg/kg per dieną iki 7 gydymo dienos arba kol normalizuojasi CRB, vėliau mažinti dozę ir nutraukti skyrimą per 2–3 savaites 	2A	B
10. TNF alfa blokatorių (pvz., infliksimabo) skyrimas turėtų būti svarstomas, kai, nepaisant gydymo IVIG, aspirinu ir gliukokortikoidais išlieka uždegimo požymiai. Prieš tai rekomenduojama pasikonsultuoti su specialistu.	2A	C
11. Ligos eigą modifikuojančių vaistų (ciklosporino, ciklofosfamido, metotreksato), kartu su anakinra ir plazmaferezėmis skyrimas nerekomenduojamas, nebent individualiais atvejais po konsultacijos su specialistu.	4	D
12. Esant gigantinėms aneurizmoms (vidinis diametras ≥ 8 mm, arba z balas ≥ 10 , ir (arba) yra koronarinių arterijų stenozė) po pradinės heparinizacijos kartu su aspirinu skirti varfariną. Heparino skyrimą galima nutraukti, kai INR tarp 2–3. Mažos molekulinės masės heparinas yra tinkama alternatyva, ypač mažiems vaikams, kuriems sunku saugiai dozuoti varfariną.	2B	C

13. Atsiradus išemijos ar obstrukcijos simptomams, rekomenduojama nedelsiant konsultuotis su vaikų kardiologu arba kardiochirurgu, intervenciniu radiologu.	4	D
14. Imunizacija visomis vakcinomis turi būti atidėta 6 mėnesiams nuo KL epizodo, gydyto IVIG, pradžios.	4	D

Čia: L – įrodymų lygis, 1A – randomizuotų kontrolinių tyrimų metaanalizė, 1B – randomizuotos kontrolinės studijos, 2A – nerandomizuoti kontroliniai tyrimai, 2B – kvaziekperimentinis tyrimas, 3 – aprašomieji tyrimai, 4 – ekspertų nuomonė, S – rekomendacijos stiprumas, A – paremtos 1 įrodymų lygmeniu, B – paremtos 2 įrodymų lygmeniu arba išvestos iš 1 lygmens, C – paremtos 3 įrodymų lygmeniu arba išvestos iš 1 bei 2 lygmenų, D – paremtos 4 įrodymų lygmeniu arba išvestos iš 3 bei 4 lygmenų.

HLH – hemofagocitinė limfohistiocitozė, IVIG – intraveninis imunglobulinas, KL – Kawasaki liga, SHARE – Europos vaikų reumatologų bendroji informacijos prieiga ir centras, CRB – C reaktyvusis baltymas, TNF – tumoro nekrozės faktorius, INR – tarptautinis normalizuotas santykis.

4.10. Komplikacijos

25 proc. negydytų vaikų vystosi KAA. Galimos kitos kardiovaskulinės komplikacijos: širdies nepakankamumas, miokardo infarktas, aritmijos, periferinė arterijų okliuzija (56). Antrinė HLH ir KL šoko sindromas – sunkios KL komplikacijos, reikalaujančios skubaus gydymo. KL pasikartojimo tikimybė maža (8). Vaikų, sergančių KL ir gydytų IVIG, mirtingumas nėra didelis (56).

Kita galima KL komplikacija – makrofagų aktyvacijos sindromas, jam būdinga trombocitopenija, padidėję trigliceridai, žema natrio koncentracija, padidėję kepenų funkcijos rodikliai, monocitai / makrofagai nugaros smegenų skystyje.

4.11. Tolesnis stebėjimas

Tolesnis stebėjimas pacientų, sergančių KL, trunka 1 metus. Plačiau apie tai – 5 lentelėje.

4.12. Skiepai

MMR vakcina galima skiepyti praėjus 11 mėnesių po IVIG skyrimo, tačiau pacientus, gyvenančius didelio sergamumo vietovėse, galima skiepyti anksčiau. Tokiu atveju reikia tirti serologinį atsaką ir prireikus revakcinuoti. Kitomis vakcinomis galima skiepyti praėjus 6 mėnesiams po ligos.

5. RETI SISTEMINIAI VASKULITAI

5.1. Įvadas

Vaikų reti sisteminiai vaskulitai (VRSV) (2, 3, 32):

1. Mazginis poliarteritas (PAN).
2. Granulomatozė ir poliangitas (GPA).
3. Mikroskopinis poliangitas (MPA).
4. Eozinofilinė granulomatozė ir poliangitas (EGPA).
5. Takajasu arteritas (TA).

Klinikinė šių ligų išraiška labai įvairi, dažniausiai tai daugiasistemis pažeidimas ir gali ypač paveikti augančius vaikus (9). Organų pažeidimas ir mirtingumas siejamas su pavėluota šių ligų diagnostika ir gydymu. Sisteminių vaskulitų dažnis vaikų amžiuje yra mažas, tikėtina, kad sergamumas VRSV < 1/100 000 vaikų (kiekvienos ligos individualiai) (17).

VRSV gydymo ir diagnostikos rekomendacijos sudarytos remiantis SHARE projekto iniciatyva pasiūlytomis tarptautinėmis gairėmis (9). Kadangi VRSV Lietuvos populiacijoje pasireiškia labai retai, pateikiami trumpi ligų aprašai ir daugiausia dėmesio skiriama SHARE gairėms lentelių forma.

5.2. Trumpi ligų aprašai

5.2.1. Mazginis poliarteritas (PAN) (angl. *polyarteritis nodosa* (PAN))

Klasikinis mazginis poliarteritas (PAN) yra sisteminis vaskulitas, kuriam būdingi uždegiminiai nekrotizuojantys pažeidimai. Pažeidžiamos vidutinio dydžio ir smulkios kraujagyslės, ypač kraujagyslių išsišakojimai (66). Šie pažeidimai lemia mikroaneurizmų susiformavimą, aneurizmų plyšimus ir hemoragijas, trombozes, dėl kurių išsivysto organų išemija ar infarktas (67). Kaip ir kiti vaskulitai, PAN pažeidžia įvairias organų sistemas, tačiau dažniausiai pažeidžiama oda, sąnariai, periferiniai nervai, žarnynas, inkstai (68). Plaučiai pažeidžiami rečiau (69).

MPA atvejai aprašyti visame pasaulyje, tačiau dažniau serga Azijos gyventojai (70).

Tipiškai klinika pasireiškia karščiavimu, naktiniu prakaitavimu, svorio kritimu, odos opomis ar minkštais mazgeliais odoje, dideliu sąnarių ar raumenų skausmu. Simptomai išsivysto per keletą savaičių ar mėnesių (69). Vaikų PAN dažnai būna KL klinikinės išraiškos dalis (70).

EULAR/PRES vaikų mazginio poliarterito klasifikaciniai kriterijai (2006) (2):

Privalomi kriterijai:

Biopsijoje – smulkių ir vidutinio dydžio arterijų nekrotizuojantis vaskulitas ARBA angiografiniai pakitimai (aneurizmos ar okliuzijos)* pridėjus bent du iš šių:

- Odos pažeidimas (*livedo reticularis*, skausmingi poodiniai mazgai, kiti vaskulitiniai pažeidimai).
- Raumenų skausmas ar jautrumas palpuojant.
- Arterinė hipertenzija.

- Mono- ar polineuropatija.
- Pakitimai šlapimo tyrime ir (arba) sutrikusi inkstų funkcija**.
- Sėklidžių skausmas ar jautrumas palpuojant.
- Požymiai ar simptomai, leidžiantys įtarti bet kurios organų sistemos vaskulitą (virškinimo, širdies, plaučių ar CNS).

* Jei magnetinio rezonanso angiografija yra neinformatyvi, turėtų būti atlikta įprasta angiografija.

** Glomerulų filtracijos greitis pagal amžių yra mažesnis nei 50 proc.

Klasifikacijos, diagnostikos ir gydymo rekomendacijos pateikiamos lentelėse (8, 9, 10, 11 lentelės), gydymo algoritmas – 4 paveiksle.

5.2.2. *Granulomatozė ir poliangitas (GPA)*

Sinonimai: Vegenerio granulomatozė, kvėpavimo takų nekrotizuojanti granulomatozė.

Tai reta, daugiasistemė, nežinomos etiologijos, autoimuninė liga. Pagrindinis ligos bruožas – nekrotizuojantis granulomatozinis uždegimas ir *pauci* imuninis smulkiųjų ir vidutinio dydžio kraujagyslių vaskulitas. Tai su ANCA susijęs vaskulitas (ASV) (71).

Ligai būdingas įvairių organų pažeidimas (dažniausiai viršutinių ir apatinių kvėpavimo takų, inkstų). Esant lengvai ligos formai, būdingos pasikartojančios viršutinių ir apatinių kvėpavimo takų infekcijos esant sunkiai ligos formai: būdingas plaučių, inkstų ir kitų organų pažeidimas (71).

Klinikiniai požymiai (71):

- *Konstituciniai simptomai* – karščiavimas, nuovargis, apetito stoka, svorio kritimas.
- Akių pažeidimai: konjunktyvitas, episkleritas, optinio nervo vaskulitas, tinklainės arterijos okliuzija, ašarų latako okliuzija, proptozė.
- *Ausų, nosies, gerklės pakenkimo požymiai*: sloga, kraujavimas iš nosies, nosies deformacija, vidurinės ausies uždegimai ir prikurtimas, dantenu hiperplazija, stridoras dėl granulominių masių trachėjoje ar ant antgerkliaus.
- *Kvėpavimo takų pažeidimas*: plaučių infiltratai, kosulys, atsikosėjimas krauju, alveolių kapiliaritas, pasunkėjęs kvėpavimas, atelektazės.
- *Raumenų ir sąnarių pažeidimas*: mialgija, artralgija, artritas.
- *Inkstų pažeidimas*: dažniausiai asimptominis. Kai kuriems pacientams pasireiškia pusmėnulinis nekrotizuojantis glomerulonefritas, gali būti inkstų funkcijos sutrikimas ir nepakankamumas.
- *Nervų sistemos pažeidimas*: mononeuritai, sensomotorinė polineuropatija, galvinių nervų paralyžiai.
- *Odos pažeidimas*: palpuojamoji purpura ar opos, petechijos, pūslelės, pustulės, hemoraginės bulos, pirštų nekrozė, lytinių organų opos, *livedo reticularis*. Dažniausiai pažeidžiamos apatinės galūnės.
- Gali būti pažeidžiamas ir perikardas, žarnynas.

Vaikų GPA klasifikuojama pagal EURAL/PRINTO/PReS (Ankara 2008) kriterijus (32):

Diagnozei nustatyti reikia 3 iš šių 6 kriterijų:

- Pakitimai šlapime*.

- Granulominis uždegimas biopsijoje**.
- Sinusitas.
- Subglotinė, trachėjos ar endobronchinė stenožė.
- Pakitimai plaučių rentgenogramoje ar KT.
- Teigiami PR3 ANCA ar C-ANCA.

*Hematurija ir (arba) reikšminga proteinurija.

**Jei atlikta inkstų biopsija, nustatomas nekrotizuojantis imuninis glomerulonefritas.

Klasifikacijos, diagnostikos ir gydymo rekomendacijos pateikiamos lentelėse (8, 9, 10, 11 lentelės), gydymo algoritmas – 4 paveiksle.

5.2.3. Mikroskopinis poliangitas (MPA)

Mikroskopinis poliangitas (MPA) yra smulkiąsias kraujagysles pažeidžiantis vaskulitas. Ligai būdingi inkstų pažeidimo požymiai, tačiau gali pasireikšti ir sisteminis organų pažeidimas, artritas, mononeuritas arba kiti simptomai. Tai su ANCA susijęs vaskulitas (ASV). Būdingi *pauci* imuniniai depositai. Pažeidžiamos smulkios kraujagyslės – arteriolės, kapiliarai, venulės (šios kraujagyslės nepažeidžiamos esant mazginiam poliarteritui – svarbu diferencinėje diagnostikoje). MPA ir GPA pasireiškimas panašus, tačiau granulomų formavimasis ir išreikštas viršutinių kvėpavimo takų pažeidimas būdingas tik GPA (72).

Ligai būdingi konstituciniai simptomai (karščiavimas, bendras silpnumas, nuovargis, mialgija, svorio kritimas) ir odos bėrimai (leukocitoklastinis poliangitas – palpuojama purpura, *livedo reticularis*, odos opos, nekrotizuojantys mazgeliai, pirštų išemija, nekrozė, urtikarija), plaučių pažeidimas (kosulys, atsikosėjimas krauju, pasunkėjęs kvėpavimas), mononeuritas, artralgijos, sinusitas, sėklidžių skausmas, akių, širdies, žarnyno pažeidimo požymiai.

MPA klasifikacija apibrėžta Chapel Hill (2012) nomenklatūroje (73):

- Nekrotizuojantis vaskulitas, kuriam būdinga keletas arba nė vieno imuninių depositų.
- Dažniausiai pažeidžiamos smulkiosios kraujagyslės, gali būti pažeistos ir vidutinio dydžio kraujagyslės.
- Nekrotizuojantis glomerulonefritas labai dažnas.
- Dažnai pasireiškia plaučių kapiliaritas.
- Granulominis uždegimas nebūdingas.

Klasifikacijos, diagnostikos ir gydymo rekomendacijos pateikiamos lentelėse (8, 9, 10, 11 lentelės), gydymo algoritmas – 4 paveiksle.

5.2.4. Eozinofilinė granulomatozė ir poliangitas (EGPA)

Sinonimai: Čargo-Strauso sindromas, alerginis granulominis poliangitas, poliarteritas ir plaučių pažeidimas.

Eozinofilinė granulomatozė ir poliangitas (EGPA) yra retas nekrotizuojantis, nežinomos etiologijos vaskulitas, pažeidžiantis smulkiąsias ir vidutinio dydžio kraujagysles ir yra susijęs su sunkaus laipsnio astma bei eozinofilija kraujyje ir audiniuose (74, 75). Tai su ANCA susijęs vaskulitas (ASV).

Ligai būdinga bronchų astma, alerginis rinitas, eozinofilija kraujyje, prienosinių ančių uždegimas, infiltratai plaučiuose, vaskulitas su ekstravaskuline eozinofilų infiltracija ir granulomatoziniu uždegimu (nustatoma histologiškai), mononeuritas, polineuropatija, kitų sistemų pažeidimai (76).

EGPA klasifikacija apibrėžta Chapel Hill (2012) nomenklatūroje (73):

- eozinofilinis ir nekrotizuojantis granulomatozinis uždegimas, dažnai pažeidžiantis kvėpavimo takus, smulkiąsias ir vidutinio dydžio kraujagysles;
- būdinga astma ir eozinofilija;
- pasireiškus glomerulonefritui, dažnai aptinkami ANCA.

Klasifikacijos, diagnostikos ir gydymo rekomendacijos pateikiamos lentelėse (8, 9, 10, 11 lentelės), gydymo algoritmas – 4 paveiksle.

5.2.5. Takajasu arteritas (angl. Takayasu arteritis)

Takajasu arteritas (TA) vaikų amžiuje yra retas, lėtinis, granuliomnis aortos ir jos šakų uždegimas. Tai didžiųjų kraujagyslių, nežinomos etiologijos vaskulitas. Dažniausiai serga jaunos moterys, vaikų amžiuje liga pasireiškia labai retai (2). Dėl kraujagyslių pažeidimo (stenozės, trombozės, aneurizmų) sutrinka organų funkcija, vystosi renovaskulinė hipertenzija, išryškėja neurologinė simptomatika ar protarpinis šlubavimas (77).

Liga gali būti besimptomė, gali prasidėti izoliuotai arba sunkia forma. Galimas bet kurio organo pažeidimas.

Klinika (78):

- *konstituciniai simptomai*;
- *širdies ir kraujagyslių pažeidimo simptomai*: kraujagyslių, ypač miego arterijos, ūžesiai, pulso skirtumai galūnėse, sunkiai čiuopiamas pulsas, galūnių kraujospūdžio skirtumai, hipertenzija, aortos regurgitacija, protarpinis šlubavimas, karotidinija (vienpusis miego arterijos jautrumas), perikarditas, širdies nepakankamumas, miokardo infarktas;
- *neurologiniai simptomai*: galvos skausmas, insultas, praeinantys išemijos priepuoliai, traukuliai;
- *odos pokyčiai*: mazginė eritema, opos, pūlinga gangrena, panikulitas;
- *kiti*: regėjimo sutrikimai, pilvo skausmas.

EULAR/PReS vaikystėje prasidėjusio Takajasu arterito (TA) klasifikaciniai kriterijai (2)

Būdingi aortos ar jos pagrindinių šakų ir plaučių arterijos angiografiniai pakitimai (privalomas kriterijus), taip pat dar bent vienas iš šių požymių:

- susilpnėjęs periferinių arterijų pulsas (-ai) ir (arba) galūnių klaudikacija.;
- kraujospūdžio skirtumas > 10 mmHg;

- ūžesiai virš aortos ir (arba) pagrindinių jos šakų;
- hipertenzija (lyginant su normatyviniais rodikliais pagal vaiko amžių).

Klasifikacijos, diagnostikos ir gydymo rekomendacijos pateikiamos lentelėse (8, 9, 10, 11 lentelės), gydymo algoritmas – 4 paveiksle.

5.3. Bendrinės vaikų retų sisteminių vaskulitų diagnostikos rekomendacijos

VRSV SHARE diagnostikos rekomendacijos pateikiamos 8 lentelėje.

8 lentelė. Bendrinės VRSV diagnostikos rekomendacijos (adaptuota pagal 63 literatūros šaltinį)

Nr.	Rekomendacija	L	S
1.	VRSV turi būti įtariamas pacientui, kuriam pasireiškė ar turi neaiškios kilmės sisteminio uždegimo požymių, ypač jeigu yra organų pažeidimas be aiškios priežasties. Pacientas turi būti siunčiamas vaikų reumatologo konsultacijai.	4	D
2.	Klinikiniai ir laboratoriniai uždegiminės reakcijos rodikliai, kurie rodo vaskulitinį sindromą ir kuriems esant būtina reumatologo konsultacija: <ul style="list-style-type: none"> ○ neaiškios kilmės karščiavimas ○ vaskulitui būdingas odos bėrimas ○ PNS ar CNS pažeidimas ○ neaiškios kilmės artritas, mialgija, serozitas ○ neaiškios kilmės plaučių, virškinimo trakto, kardiovaskulinė, inkstų liga 	4	D
3.	Kai įtariamas vaskulitas, dažniausiai diagnozuoti sunku, diferencinė diagnostika plati. Specifinio vaskulito diagnozei patvirtinti atliekami histologiniai (audinių), vaizdiniai tyrimai, ANCA nustatymas.	4	D
4.	Kiekvienam pacientui, kuriam įtariamas specifinis vaskulitas, turi būti matuojamas kraujospūdis, atlikti toliau išvardinti tyrimai: <ul style="list-style-type: none"> – Hematologiniai tyrimai ir ūmios fazės baltymai <ul style="list-style-type: none"> ○ BKT, ENG, CRB, krešėjimo rodikliai, protrombotiniai tyrimai (jei pasireiškia pirštų arba odos išemija) ○ Periferinio kraujo tepinėlis – Biocheminiai tyrimai <ul style="list-style-type: none"> ○ Inkstų ir kepenų funkcijos rodikliai, kreatinfosfokinazė, LDH ○ Bendras šlapimo tyrimas, albumino / kreatinino arba baltymo / kreatinino santykis šlapime – Infekcijų ištyrimas <ul style="list-style-type: none"> ○ Rutininė vaikų infekcinių ligų diagnostika ○ Antistreptolizino titras ir (arba) anti-DNazės B testas ○ <i>Varicella zoster</i> viruso antikūnų ištyrimas – Imunologinis ištyrimas <ul style="list-style-type: none"> ○ ANA, ENA antikūnai, ANCA, antifosfolipidiniai antikūnai ○ Imunoglobulinai IgG/IgA/IgM/IgE ○ Komplemento komponentai (C3, C4) ○ RF (jei yra nefritas arba intersticinė plaučių liga) ○ Glomerulų bazinės membranos antikūnai – Radiologinis ir kitas ištyrimas 	4	D

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Krūtinės ląstos rentgenograma ○ Doplerinė pilvo echoskopija ○ EKG, širdies echoskopija ○ Pažeistų sričių fotografija 		
5.	<p>Kai įtariamas specifinis vaskulitas, priklausomai nuo vyraujančių simptomų, turėtų būti svarstomas specifinių testų atlikimas:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Esant kraujospūdžio pokyčiams, gali būti naudinga atlikti ○ Keturių galūnių AKS matavimą ○ Ambulatorinį 24 valandų kraujospūdžio matavimą – Jei yra (arba yra įtariamas) specifinis organo pažeidimas, gali būti naudingi šie tyrimai ○ Kompiuterinė tomografija (krūtinės ląstos, pilvo, smegenų) ○ Magnetinio rezonanso tomografija ○ Aortos ir didžiųjų kraujagyslių magnetinio rezonanso tomografija / magnetinio rezonanso angiografija ○ Selektvinė kontrastinė visceralinė angiografija ○ Audinių biopsijos (pvz., odos, sinusų / nosies, inkstų, plaučių, kepenų, žarnyno, temporalinės arterijos) ○ Nagų guolio kapiliaroskopija ○ Tikėtini kaulų / sąnarių pakitimai: rentgenografija ○ Akių pažeidimo simptomai: oftalmologinis ištyrimas ○ Plaučių ligos simptomai: ventiliacijos / perfuzijos ištyrimas ○ Inkstų pažeidimas: Tc-99m DMSA (dimerkaptosukcininės rūgšties) scintigrafinis ištyrimas ○ Periferinių kraujagyslių pažeidimas: kraujagyslių doplerinė echoskopija ○ Neuropatija: nervų laidumo ištyrimas ○ Smegenų pažeidimas: magnetinio rezonanso tomografija / magnetinio rezonanso angiografija ir smegenų kontrastinė angiografija ○ Organui specifinių autoantikūnų tyrimai (ASCA, smegenų / neuronų specifiniai antikūnai) ○ Krioglobulinų ar krioprecipitātų tyrimas (ypač, jei odos pažeidimas vyrauja periferinėse kūno srityse) – Jei diferencijuojama su piktybinėmis ligomis ○ Limfmazgių biopsija ○ Kaulų čiulpų analizė ○ Pozitronų emisijos tomografija – Jei diferencijuojama su infekcijomis ○ Ištyrimas dėl tuberkuliozės ○ Virusų PGR tyrimai (pvz., dėl CMV, EBV, enterovirusų, adenovirusų, vėjaraupių, hepatitų) ○ Serologinis ištyrimas dėl ŽIV, riketsijos, <i>Borrelia burgdorferi</i>, <i>Mycoplasma</i> ○ Hepatito B ir C, parvoviruso B19 serologiniai tyrimai. ○ Krioglobulinų ar krioprecipitātų tyrimai – Jei diferencijuojama su autouždegiminėmis ligomis ○ DNR ištyrimas dėl <i>MEFV</i> (šeiminės Viduržemio jūros karštinės), <i>TNFRSF1A</i> (su TNFα receptoriais susijęs periodinio karščiavimo sindromas), <i>MVK</i> (mevalonato 	4	D

	kinazės trūkumas), <i>NLRP3</i> (su kriopirinu susijęs sindromas), <i>NOD2</i> (Krono, Blau, jaunatvinės sarkoidozės mutacijos), <i>ADA2</i> (adenozino deaminazės 2 trūkumas), ištyrimas dėl SAVI sindromo <i>THEM173</i> ir CANDLE sindromo <i>PSMB8,4,9</i> (lėtinė atipinė neutrofilinė dermatozė su lipodistrofija ir karščiavimu).		
6.	Įtariant sisteminį vaskulitą, atliekant klinikinį tyrimą turi būti atlikta daugumos organų patikra.	4	D
7.	Įtariant sisteminį vaskulitą, PVAS (pediatrinis vaskulito aktyvumo balas) gali padėti įvertinti kitų organų pažeidimą. PVAS galima rasti: http://ard.bmj.com/content/72/10/1628.short	3	C
8.	Diagnozavus vaskulitą ir toliau stebint pacientą, vertinant ligos aktyvumą apskaičiuojamas PVAS balas.	4	D
9.	Diagnozavus vaskulitą, toliau stebint pacientą, reikia stebėti dėl galimo daugumos organų pažeidimo išsivystymo.	3	C
10.	Šiuo metu nėra validuoto metodo, kurį taikydami nustatytume vaikų vaskulito pažeidimo lygį. Išlieka poreikis tokį metodą sukurti. PVPI (pediatrinis vaskulito pažeidimo indeksas), nors nevaliduotas, gali būti apskaičiuotas, žr. čia: http://www.mypan.org.uk/Training.html	4	D

Čia: PNS –periferinė nervų sistema, PVAS – pediatrinis vaskulito aktyvumo balas, PVDI – pediatrinis vaskulito pažeidimo indeksas, CNS – centrinė nervų sistema, LDH – laktatdehidrogenazė, EKG – elektrokardiografija, MR – magnetinio rezonanso angiografija, DMSA – dimerkaptosukcininė rūgštis, ASCA – antikūnai prieš *Saccharomyces cerevisiae* mieles, SAVI – su STING geno mutacija susijusi vaskulopatija, pasireiškianti kūdikystėje, CANDLE lėtinis, atipinis, neutrofilinis dermatitas su lipodistrofija, L – įrodymų lygis, 1A – kohortinių tyrimų metaanalizė, 1B – atsitiktinių imčių tyrimų metaanalizė, 2A – kohortiniai tyrimai, 2B – atsitiktinių imčių tyrimai, 3 – nepalyginamieji aprašomieji tyrimai, 4 – ekspertų nuomonė, S – rekomendacijos stiprumas, A – paremtos 1 įrodymų lygmeniu, B – paremtos 2 įrodymų lygmeniu arba išvestos iš 1 lygmens, C – paremtos 3 įrodymų lygmeniu arba išvestos iš 1 bei 2 lygmenų, D – paremtos 4 įrodymų lygmeniu arba išvestos iš 3 bei 4 lygmenų.

5.4. Ligai specifinės vaikų retų sisteminių vaskulitų klasifikacijos ir diagnostikos rekomendacijos

Ligai specifinės VRSV SHARE klasifikacijos ir diagnostikos rekomendacijos pateikiamos 9 lentelėje.

9 lentelė. Ligai specifinės VRSV klasifikacijos ir diagnostikos rekomendacijos (9)

Nr.	Rekomendacija	L	S
GPA ir MPA			
1.	Nėra visuotinai patvirtintų GPA ir MPA diagnostikos kriterijų.	4	D
2.	Yra duji GPA klasifikaciniai kriterijai: ACR (79) ir EULAR/PRINTO/PReS (Ankara 2008) (32) kriterijai. Vaikų GPA turėtų būti klasifikuojami pagal EURAL/PRINTO/PReS (Ankara 2008) kriterijus.	2A	C
3.	Nėra sukurtų MPA klasifikacinių kriterijų. MPA klasifikacija apibrėžta <i>Chapel Hill</i> (2012) nomenklatūroje. Atliekant epidemiologines ir (arba) klinines studijas vaikams taip pat turėtų būti naudojama ši nomenklatūra.	4	D
4.	ANCA svarbūs ASV diagnostikai.	2A	C

5.	Ypač svarbu taikyti ELISA (MPO ir PR3) metodą ANCA aptikti. Vien tik IF metodo nepakanka.	3	C
6.	ELISA (MPO ir PR3) yra patikimesnis metodas nei IF metodas siekiant aptikti ANCA.	3	C
7.	Dabartiniai ANCA rezultatai nėra pakankamai patikimi stebint ligos aktyvumą, todėl ligos aktyvumo monitoravimui vien šio tyrimo nepakanka.	3	C
8.	Histopatologinis ASV diagnozės patvirtinimas yra pageidautinas, tačiau pacientams su daugelio organų ar gyvybei grėsmingu organų pažeidimu dėl histopatologinio tyrimo atlikimo neturi būti vėlinama ligos gydymo pradžia.	4	D
9.	Tikslinė audinių biopsija gali būti svarbi ASV diagnostikai ir stadijai nustatyti.	2A	C
10.	IF tyrimas turi būti rutiniškai atliekamas su visais biopsijos mėginiais.	4	D
11.	Ančių vaizdiniai kompiuterinės tomografijos ir magnetinio rezonanso tyrimai gali būti naudingi diagnozuojant GPA.	4	D
12.	Krūtinės ląštos rentgenografija indikuotina visiems pacientams, sergantiems ASV. Rentgenogramoje stebint patologinius pokyčius arba jei įtariamas plaučių pažeidimas, o rentgenograma normali, rekomenduojama atlikti kompiuterinę tomografiją.	4	D
13.	Pacientams, kuriems įtariamas plaučių pažeidimas, turi būti atlikti plaučių funkcijos mėginiai (taip pat ir dujų pernašos mėginiai, DLCO).	4	D
EGPA			
1.	Kadangi nėra vaikams skirtų EGPA diagnostinių ar klasifikacinių kriterijų, turi būti naudojama <i>Chapel Hill</i> (2012) nomenklatūra.	4	D
2.	Įtariant EGPA vaikui, turi būti atmestos parazitinės infekcijos, pirminės hipereozinofilijos / hipereozinofilinio sindromo ir eozinofilinės leukemijos diagnozės.	4	D
3.	Eozinofilinis miokarditas yra svarbi ir potencialiai gyvybei grėsminga EGPA komplikacija. Visiems vaikams, kuriems įtariamas EGPA, turi būti atlikti tyrimai širdies funkcijai įvertinti: EKG, širdies echoskopija.	4	D
4.	Kai kuriems pacientams svarstomas miokardo biopsijos atlikimo poreikis.	4	D
PAN			
1.	Yra du PAN klasifikaciniai kriterijai: ACR (80) ir EULAR/PRINTO/PReS (Ankara 2008) (32) kriterijai. Vaikų PAN turėtų būti klasifikuojami pagal EULAR/PRINTO/PReS (Ankara 2008) kriterijus. http://ard.bmj.com/content/69/5/798.full.pdf+html	2A	C
2.	PAN reikia diferencijuoti su paveldimais autouždegiminiais sindromais, tokiais kaip ADA2 trūkumas, SAVI ir CANDLE sindromas.	4	D
3.	Sergant PAN, ANCA antikūnai dažniausiai būna neigiami.	3	C
4.	Tikslinė audinių biopsija turi būti atlikta visiems pacientams, kuriems įtariamas PAN.	3	C
5.	Specifinių pokyčių trūkumas histopatologiniame tyrime nepaneigia PAN diagnozės.	4	D
6.	Perkutaninė inksto biopsija PAN atvejais dažniausiai neindikuotina.	4	D
7.	Kateterinė SSA – vertingiausias vaizdinis tyrimas diagnozuojant PAN. SSA turi būti atliekama specializuotuose vaikų ligų centruose, kuriuose dirba ekspertai, išmanantys apie šį tyrimą.	3	C
8.	Ankstyvose ligos stadijose arba po gydymo gliukokortikoidais arteriografija gali būti normali. Tai nepaneigia PAN diagnozės.	4	D
9.	Kompiuterinės tomografijos angiografija gali būti naudinga diagnozuojant PAN, tačiau šis tyrimas yra mažiau jautrus nei SSA. Atliekant tyrimą gaunama nemaža dozė radiacijos. Šiuo metu MRA nepakankamai jautri PAN diagnozuoti.	4	D
10.	Įtariant smegenų pažeidimą, indikuotini smegenų MRT/MRA tyrimai.	3	C

11.	Įtariant smegenų pažeidimą, išskirtiniais atvejais galima atlikti smegenų kateterinę angiografiją, nes kai kurie pažeidimai, ypač esantys užpakalinėje smegenų kraujotakos sistemos dalyje, MRT metu gali būti nematomi.	3	C
12.	Įtariant smegenų pažeidimą, išskirtiniais atvejais pasitarus su specialistais indikuotina smegenų ar leptomeninginių audinių biopsija.	4	D
13.	Netiesioginis inkstus pažeidžiančio vidutinio dydžio arterijų vaskulito įrodymas gali būti nepakankamas izotopo Tc-99m DMSA įsisavinimas tam tikrose inkstų parenchimos vietose atliekant scintigrafinį tyrimą.	4	D
14.	EKG ir širdies echoskopija gali būti naudingi tyrimai identifikuojant perikarditą, širdies vožtuvų nepakankamumą, miokarditą ar vainikinių arterijų pokyčius.	3	C
Takajasu arteritas (TA)			
1.	Yra duji klasifikaciniai kriterijai TA: ACR (81) ir EULAR/PRINTO/PReS (Ankara 2008) (32) kriterijai. Vaikų TA klasifikacijai turėtų būti taikomi EULAR/PRINTO/PReS (Ankara 2008) kriterijai. http://ard.bmj.com/content/69/5/798.full.pdf+html	2A	C
2.	Ūmios fazės baltymai ankstyvoje ligos stadijoje dažniausiai būna padidėję, tačiau gauti normalūs ūmios fazės baltymų rezultatai nepaneigia TA diagnozės.	3	C
3.	Vėlesnėse ligos stadijose ūmios fazės baltymai gali būti normalūs, net jei liga yra aktyvi.	3	C
4.	Papildomi testai, kurie gal būti reikalingi norint atmesti į TA panašių ligų tikimybę arba TA monitoruoti: <ul style="list-style-type: none"> ○ Centrinio kraujospūdžio matavimas (esant ryškiai periferinių arterijų stenozei) ○ Sifilio serologiniai tyrimai ○ Tikslinė arterijos biopsija ○ Ištyrimas dėl tuberkuliozės 	4	D
5.	Visiems pacientams, sergantiems TA, turi būti reguliariai matuojamas kraujospūdis keturiose galūnėse.	4	D
6.	Visiems pacientams, sergantiems TA, norint laiku pastebėti galimą organų pažeidimą, reikia atlikti: EKG, širdies echoskopiją, oftalmologinį ištyrimą.	4	D
7.	Vaizdiniai tyrimai sergant turi būti atliekami palaipsniui ir taikant keletą skirtingų vaizdinių tyrimų metodų. Vaizdinių tyrimų ir jų pranašumų / trūkumų apžvalga pateikta toliau.	4	D
Takajasu arteritas – kraujagyslių vaizdinių tyrimų variantai			
MRT/MRA ir KTA	MRA ir KTA yra vienodai vertingi tyrimai kraujagyslių vidinei struktūrai vertinti. Norint sumažinti gaunamos radiacijos kiekį, vaikams rekomenduojama MRA. Atliekant MRT/MRA taip pat gaunama informacija apie arterijos sienelės storį, edemiškumą ir vėlyvą gadolinio kaupimąsi (pastarieji du kriterijai būdingi aktyviai ligos eigai).		
Doplerinė echoskopija	Doplerinė echoskopija naudinga tiriant miego ir inkstų arterijas, tačiau giliau esančių arterijų ir dažniausiai visos aortos iširti negalima.		
PET-KT ir PET-MRT	PET-KT naudinga ieškant aktyvaus stambųjų kraujagyslių vaskulito požymių, tačiau neigiamas tyrimo rezultatas nepaneigia aktyvios ligos diagnozės tikimybės. Šis tyrimas negali būti rutiniškai atliekamas vertinant ligos eigą ir aktyvumą dėl didelės radiacinės dozės. PET-MRT yra naujesnis ir priimtinesnis tyrimo metodas, jam teikiama pirmenybė, jeigu yra galimybė atlikti.		
SSA (kateterinė angiografija)	SSA išlieka „ auksiniu “ standartu vaizdiniuose kraujagyslių vidinės struktūros tyrimuose. Šis tyrimo metodas ypač svarbus tiriant mažesnes kraujagysles (< 5 mm, pvz., vainikines arterijas) ir atliekant revaskuliarizacijos procedūras, pavyzdžiui, angioplastiką.		
Takajasu arteritas – papildomų vaizdinių tyrimų variantai			

Širdies ir aortos vaizdiniai tyrimai	Esant TA, visada svarbu stebėti širdies, aortos ir jos šakų (torakalinę ir abdominalinę) būklę, būtina įvertinti galimus pažeidimus: aortos regurgitaciją, antrinę hipertenzinę skilvelių hipertrofiją, miokarditą, vainikinių arterijų pažeidimus. Echokardiografija turi būti pirmo pasirinkimo metodas, įvertinant galimus pokyčius, vėliau atliekamas širdies magnetinis rezonansas (ypač tinkamas miokarditui nustatyti).
Smegenų vaizdiniai tyrimai	Visais atvejais būtina apsvarstyti smegenų vaizdinių tyrimų poreikį. Parenchimos pokyčiai, matomi magnetinio rezonanso tyrime, gali reikšti išemiją. Smegenų MRT svarbus smegenų vaskulitui identifikuoti.

Čia: ASV – su ANCA susijęs vaskulitas, EGPA – eozinofilinė granulomatozė ir poliangitas, GPA – granulomatozė ir poliangitas, MPA – mikroskopinis poliangitas, PR3 – proteinazė 3; MRT – magnetinio rezonanso tomografija, MRA – magnetinio rezonanso angiografija, KTA – kompiuterinės tomografijos angiografija, SSA – skaitmeninė subtrakcinė arteriografija, PET-KT – pozitronų emisijos kompiuterinė tomografija, PET-MRT – pozitronų emisijos magnetinio rezonanso tyrimas, PReS – Europos vaikų reumatologų draugija, EULAR – Europos antireumatinė lyga, PRINTO – vaikų reumatologijos tarptautinių tyrimų organizacija, ACR – Amerikos reumatologų kolegija (angl. *American College of Rheumatology*), Tc-99m – technecijus, masė 99, DMSA – dimerkaptosukcininė rūgštis, ELISA – imunofermentinės analizės metodas, IF – imunofermentinis tyrimas, ANCA – antineutrofiliniai citoplazminiai antikūnai, DLCO – anglies monoksido pernašos faktorius, EKG – elektrokardiografija, ADA2 – adenozino deaminazės 2 trūkumas, SAVI – su STING geno mutacija susijusi vaskulopatija, pasireiškianti kūdikystėje, CANDLE lėtinis, atipinis, neutrofilinis dermatitas su lipodistrofija, TA – Takajasu arteritas

L – įrodymų lygis, 1A – kohortinių tyrimų metaanalizė, 1B – atsitiktinių imčių tyrimų metaanalizė, 2A – kohortiniai tyrimai, 2B – atsitiktinių imčių tyrimai, 3 – nepalyginamieji aprašomieji tyrimai, 4 – ekspertų nuomonė, S – rekomendacijos stiprumas, A – paremtos 1 įrodymų lygmeniu, B – paremtos 2 įrodymų lygmeniu arba išvestos iš 1 lygmens, C – paremtos 3 įrodymų lygmeniu arba išvestos iš 1 bei 2 lygmenų, D – paremtos 4 įrodymų lygmeniu arba išvestos iš 3 bei 4 lygmenų.

5.5. Bendrinės vaikų retų sisteminių vaskulitų gydymo rekomendacijos

VRSV SHARE gydymo rekomendacijos pateikiamos 10 lentelėje.

10 lentelė. Bendrinės VRSV gydymo rekomendacijos (9)

Nr.	Rekomendacija	L	S
1.	Sunkaus sisteminio vaskulito (pažeidžiančio organus, pavojingo gyvybei) gydymas reikalauja intensyvaus pradinio gydymo (indukcinio gydymo), po indukcinio gydymo tęsiama palaikomoji terapija.	4	D
2.	Nepakankamai mokslinių tyrimų atlikta, kad būtų galima pateikti specifines vaskulitinių sindromų pradinio gydymo rekomendacijas. Bendrosios sunkaus vaskulito gydymo rekomendacijos: gali būti naudojami kortikosteroidai (prednizolonas ir metilprednizolonas), intraveninis ciklofosfamidai, pakaitinė plazmos terapija.	3	C
3.	Dėl mažesnio toksiškumo ir geresnio efekto, taip pat užtikrinto vaisto vartojimo režimo pirmenybė teikiama intraveniniam, o ne peroraliniam ciklofosfamidui.	3	C

4.	Pirmo pasirinkimo imunomodulatoriai naudojami palaikomajam gydymui: AZA, MTX, MMF, RTX (ASV gydymui).	3	C
5.	Antro ar trečio pasirinkimo medikamentai indukcijai ir (arba) palaikomajam gydymui: MMF, MTX, RTX, anti-TNF preparatai, IVIG, ir (arba) tocilizumabas.	3	C
6.	Jei pirminė indukcinė terapija buvo nesėkminga arba yra ligos atkrytis, dažniausiai rekomenduojama padidinti peroralinių arba intraveninių kortikosteroidų dozę ir pakeisti ligą modifikuojančius medikamentus (prieš tai patvirtinus, kad medikamentai iš tiesų buvo vartojami pagal paskyrimus).	4	D
7.	Nėra pakankamai įrodymais pagrįstų palaikomosios terapijos nutraukimo rekomendacijų, tačiau, jei pacientas su palaikomąja terapija buvo remisijoje bent 12 mėnesių, gydymas iš lėto gali būti nutraukiamas per 6 mėnesius.	4	D
8.	Apibendrintas sunkaus sisteminio vaskulito gydymo algoritmas pateiktas 4-ame paveiksle. Šis algoritmas gali būti naudojamas praktikoje.	4	D
9.	Apibendrintas pusrėnulinio glomerulonefrito / greitai progresuojančio glomerulonefrito gydymo algoritmas pateiktas 4-ame paveiksle. Šis algoritmas gali būti naudojamas praktikoje.	4	D
10.	Paskyrus imunomoduliacinį gydymą, svarbu kreipti dėmesį į: <ul style="list-style-type: none"> ○ antitrombocitinius vaistus ○ antibiotikų profilaktikos poreikį (ypač dėl <i>Pneumocystis jiroveci</i>) ○ osteoporozės profilaktikos poreikį ○ skrandžio apsaugą (protonų pompos inhibitoriai) 	4	D
11.	Ciklofosfamidą turi būti skiriamas kartu su MESNA (nebent yra alergija MESNA preparatui).	4	D
12.	Spermų užšaldymo poreikis turi būti apsvarstytas visiems jau subrendusiems vyriškos lyties pacientams prieš skiriant ciklofosfamidą.	4	D
13.	Esant beprasidedančiai gangrenai ar kitai kritinei sunkiai išeminei komplikacijai, turi būti skiriamas intraveninis epoprostenolis.	4	D

Čia: ASV – su ANCA susijęs vaskulitas, IVIG – intraveninis imunglobulinas, PJP – *Pneumocystis jiroveci* pneumonija, MESNA – natrio 2-merkaptioetansulfonatas, RTX – rituksimabas, AZA – azatioprinas, MTX – metotreksatas, MMF – mikofenolato mofetilis, TNF – tumor nekrozės faktorius, L – įrodymų lygmuo, 1A – randomizuotų kontrolinių tyrimų metaanalizė, 1B – randomizuotos kontrolinės studijos, 2A – nerandomizuoti kontroliniai tyrimai, 2B – kvaziekperimentinis tyrimas, 3 – aprašomieji tyrimai, 4 – ekspertų nuomonė, S – rekomendacijos stiprumas, A – paremtos 1 įrodymų lygmeniu, B – paremtos 2 įrodymų lygmeniu arba išvestos iš 1 lygmens, C – paremtos 3 įrodymų lygmeniu arba išvestos iš 1 bei 2 lygmenų, D – paremtos 4 įrodymų lygmeniu arba išvestos iš 3 bei 4 lygmenų.

5.6. Ligai specifinės vaikų retų sisteminių vaskulitų gydymo rekomendacijos

Ligai specifinės VRSV SHARE gydymo rekomendacijos pateikiamos 11 lentelėje.

11 lentelė. Ligai specifinės VRSV gydymo rekomendacijos (9)

Nr.	Rekomendacija	L	S
GPA ir MPA			

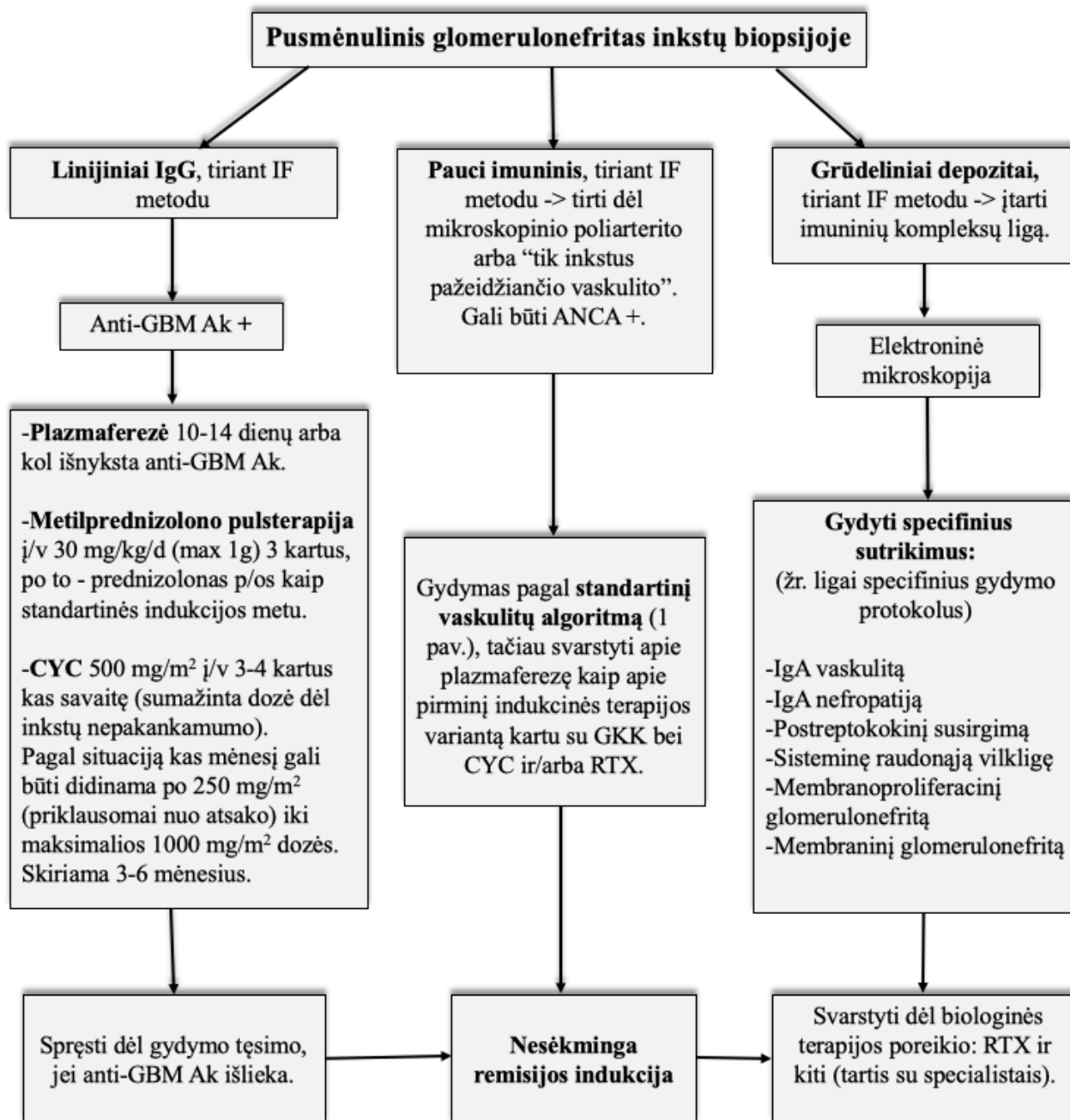
1.	EULAR suaugusiųjų ASV rekomendacijos (2013 m.) gali būti taikomos ASV sergantiems vaikams, kadangi suaugusiesiems atlikta daug įrodymais pagrįstų studijų, o vaikų ligų reikšmingų studijų trūksta.	4	D
2.	ASV pacientams, kuriems pasireiškia sunkus organų pažeidimas ar gyvybei grėsminga būklė ir nėra atsako į standartinį vaskulito gydymą, arba pacientams, kuriems ciklofosfamidą gali būti ypač toksiškas, svarstyti biologinės terapijos poreikį.	1b	B
3.	Skiriant biologinę terapiją, pirmo pasirinkimo vaistai turėtų būti B-ląsteles paveikiantys preparatai (pvz., rituksimabas).	1b	B
4.	ASV sergantiems pacientams rekomenduojamas profilaktinis antibakterinis gydymas kotrimoksazoliu (<i>Pneumocystis jiroveci</i> prevencijai), o sergantiems GPA – kotrimoksazolis, skiriamas viršutinių kvėpavimo takų atkryčio prevencijai.	1b	B
5.	Klinikinių studijų, susijusių su ASV vaikų amžiuje, trūksta. Kadangi tai yra retos vaikų ligos, kai kuriais atvejais galima vaikus įtraukti į suaugusiųjų tyrimus.	4	D
EGPA			
1.	Nėra specifinių rekomendacijų. Bendrinės gydymo rekomendacijos aprašytos skyriuje „Bendrinės vaikų retų sisteminių vaskulitų gydymo rekomendacijos“.	4	D
PAN			
1.	Kadangi suaugusiesiems, sergantiems PAN, atlikta daug įrodymais pagrįstų studijų, o vaikų ligų reikšmingų studijų trūksta, vaikų sunkaus PAN gydymo rekomendacijos pagrįstos retrospektyvinėmis studijomis su vaikais ir suaugusiesiems skirtomis rekomendacijomis.	4	D
2.	Pacientams, kuriems pasireiškia odos pažeidimas, bet nėra sisteminio uždegimo ar kitų organų pažeidimo požymių, gali būti skiriami NVNU arba kortikosteroidai, atidžiai monitoruojant būklę ir tyrimų rezultatus.	4	D
3.	Jei nėra atsako į standartinį gydymą arba yra tikimybė, kad bus per didelė kumuliacinė ciklofosfamido dozė, indikuotinas gydymas biologine terapija.	3	C
4.	Nėra patvirtintų rekomendacijų, kokį pirmo pasirinkimo biologinį preparatą reikėtų pasirinkti. TNF α blokatoriai, B-ląsteles paveikiantys preparatai, IL-6 blokatoriai yra galimi pirmo pasirinkimo variantai.	4	D
5.	Po sėkmingos remisijos indukcijos palaikomoji terapija turi būti skiriama 12–36 mėnesius (priklausomai nuo būklės). Kai kuriems pacientams gali būti reikalingas ilgesnis gydymas.	4	D
Takajasu arteritas (TA)			
1.	Kadangi atlikta daug įrodymais pagrįstų TA sergančių suaugusiųjų studijų, o vaikų ligos reikšmingų studijų trūksta, vaikams galima taikyti EULAR suaugusiųjų stambių kraujagyslių vaskulitų (susijusių su Takajasu arteritu, bet ne su gigantinių ląstelių arteritu) rekomendacijas.	4	D
2.	Kadangi tai reta liga, pacientai, kuriems ši liga diagnozuota, turi būti gydomi specializuotuose centruose, kuriuose būtų vaizdinių tyrimų vertinimo specialistas, taip pat kraujagyslių chirurgas, išmanantis apie TA.	4	D
3.	Gydymo efektyvumas turi būti vertinamas kliniškai, taip pat stebint uždegiminius rodiklius ir (arba) atliekant vaizdinius tyrimus.	4	D
4.	Magnetinio rezonanso / magnetinio rezonanso angiografijos tyrimų pakartotinis atlikimas gali padėti įvertinti ligos aktyvumą.	3	C
5.	Vaikų Takajasu arteritui labai būdinga sisteminė hipertenzija. Būtina teisingai matuoti kraujospūdį, vertinti pagal amžiaus, ūgio, lyties procentiles ir teisingai gydyti.	4	D

6.	Takajasu arterito sukeltos hipertenzijos gydymas gali būti komplikuoatas, nes renovaskulinė hipertenzija gali būti atspari standartiniam medikamentiniam gydymui. Reikalinga nefrologo konsultacija.	4	D
7.	Gydant sisteminę hipertenziją reikia nepamiršti apie galimus subklinikinius ar ryškius smegenų kraujagyslių pažeidimus. Krentant kraujospūdžiui, galimi sunkūs CNS pažeidimai dėl hipoperfuzijos.	4	D
8.	Jeigu gydant hipertenziją nėra atsako į medikamentinį gydymą, gali būti reikalingos revaskuliarizacijos procedūros.	3	C
9.	Apie revaskuliarizacijos poreikį reikia pagalvoti, jeigu yra: <ul style="list-style-type: none"> ○ stenotinė aortos koarktacija ar renovaskulinė liga ○ organų arba galūnių išemija ○ smegenų išemija ○ aortos ar kitų arterijų / širdies aneurizmos, aortos regurgitacija. 	4	D
10.	Atliekant revaskuliarizacijos procedūrą, esant aktyviai ligos stadijai, yra didelė komplikacijų ir reokliuzijos rizika. Todėl, esant galimybei, procedūrą reikėtų atidėti, kol praeina aktyvi ligos fazė. Šiuos sprendimus turi priimti centruose dirbantys gydytojai specialistai.	4	D
11.	Ciklofosfamidais (remisijos indukcijai) ir (arba) MTX (indukcijai ir palaikymui) kartu su kortikosteroidais gali pagerinti ligos kontrolę.	3	C
12.	Takajasu arterito palaikomajam gydymui skiriami vaistai: MTX, AZA, MMF.	3	C
13.	Kai kuriais atvejais gali būti naudojami TNF α , IL-6 (tocilizumabas) blokatoriai ar rituksimabas.	4	D
14.	Gali būti reikalinga antitrombocitinė ir (arba) antikoaguliacinė terapija.	4	D
15.	Planuojamos klinikinės studijos su vaikais, sergančiais Takajasu arteritu.	4	D

Čia: ASV – su ANCA susijęs vaskulitas, EGPA – eozinofilinė granulomatozė ir poliangitas, GPA – granulomatozė ir poliangitas, PAN – mazginis poliarteritas, NVNU – nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo, MPA – mikroskopinis poliangitas, TA – Takajasu (Takayasu) arteritas, RTX – rituksimabas, AZA – azatioprinas, MTX – metotreksatas, MMF – mikofenolato mofetilis, TNF – tumoro nekrozės faktorius, IL – interleukinas, PJP – *Pneumocystis jiroveci* pneumonija, EULAR – Europos antireumatinė lyga, CNS – centrinė nervų sistema;

L – įrodymų lygmuo, 1A – randomizuotų kontrolinių tyrimų metaanalizė, 1B – randomizuotos kontrolinės studijos, 2A – nerandomizuoti kontroliniai tyrimai, 2B – kvaziekperimentinis tyrimas, 3 – aprašomieji tyrimai, 4 – ekspertų nuomonė, S – rekomendacijos stiprumas, A – paremtos 1 įrodymų lygmeniu, B – paremtos 2 įrodymų lygmeniu arba išvestos iš 1 lygmens, C – paremtos 3 įrodymų lygmeniu arba išvestos iš 1 bei 2 lygmenų, D – paremtos 4 įrodymų lygmeniu arba išvestos iš 3 bei 4 lygmenų.

5 pav. Pasmėnulinio glomerulonefrito / greitai progresuojančio glomerulonefrito gydymo algoritmas (adaptuota pagal 9 literatūros šaltinį)



Čia: Ig – imunoglobulinas, anti-GBM – antikūnai prieš glomerulų bazinę membraną, ANCA – antineutrofiliniai citoplazminiai antikūnai, IF – imunofluorescencija, CYC – ciklofosfamidai, RTX – rituksimabas, GKK – gliukokortikoidai.

6. ATMINTINĖ PACIENTUI / TĖVAMS

PRINTO organizacijos iniciatyva paruošti aprašai tėvams / pacientui apie vaikų vaskulitus:

<https://www.printo.it/pediatric-rheumatology/LT/info/LT>

7. PRIEDAI

1 PRIEDAS. Vaikų vaskulitų aktyvumo indekso vertinimas

(<https://ard.bmj.com/content/annrheumdis/suppl/2012/10/24/annrheumdis-2012-202111.DC1/annrheumdis-2012-202111supp1.pdf>)

2 PRIEDAS. Vaskulito pažeidimo indeksas

(https://qxmd.com/calculate/calculator_302/vasculitis-damage-index-vdi)

1 PRIEDAS

Vaikų vaskulitų aktyvumo balo vertinimas

O Pasirinkite „aktyvus“ tik jeigu aktyviam vaskulitui būdingi pakitimai atsirado naujai, pablogėjo per paskutines 4 sav. arba išlieka mažiausiai 3 mėnesius. Užpildę anketą, jeigu išlieka visi prieš tai buvę pakitimai ir nėra naujų / sustiprėjusių požymių, pasirinkite dešinėje apačioje esančią grafą. Jeigu nėra pakitimų sistemose, pasirinkite „nėra“. Jeigu pakitimai išlieka ilgiau negu 3 mėnesius, įvertinti Vaskulito pažeidimo indeksą.

	Nėra	Aktyvus		Nėra	Aktyvus
1. Bendrieji	<input type="radio"/>		6. Kardiovaskulinė	<input type="radio"/>	
Mialgija		<input type="radio"/>	Neapčiuopiamas pulsas		<input type="radio"/>
Artralgija arba artritas		<input type="radio"/>	Arterijų užėsiai		<input type="radio"/>
Svorio kritimas (≥ 5 proc. kūno svorio)		<input type="radio"/>	Kraujospūdžio skirtumai galūnėse		<input type="radio"/>
Temperatūra ≥38,0°C		<input type="radio"/>	Protarpinis šlubavimas		<input type="radio"/>
2. Odos	<input type="radio"/>		Išeminis širdies skausmas		<input type="radio"/>
Polimorfinė egzantema		<input type="radio"/>	Kardiomiopatija		<input type="radio"/>
Livedo		<input type="radio"/>	Stazinis širdies nepakankamumas		<input type="radio"/>
Infarktas (nago guolio pažeidimas, „skeveldrinė“ hemoragija)		<input type="radio"/>	Vožtuvinė širdies patologija		<input type="radio"/>
Purpura		<input type="radio"/>	Perikarditas		<input type="radio"/>
Odos mazgeliai		<input type="radio"/>	7. Pilvo	<input type="radio"/>	
Panikulitas		<input type="radio"/>	Pilvo skausmas		<input type="radio"/>
Opos (visų sluoksnių nekrozė)		<input type="radio"/>	Peritonitas		<input type="radio"/>
Gangrena (išplitusi nekrozė)		<input type="radio"/>	Slaptas kraujas išmatose ar viduriavimas su krauju		<input type="radio"/>
Kitas odos pažeidimas (nurodykite toliau)		<input type="radio"/>	Žarnyno išemija		<input type="radio"/>
3. Gleivinės, akys	<input type="radio"/>		8. Inkstų	<input type="radio"/>	
Burnos opos / granulios		<input type="radio"/>	Hipertenzija (>95 procentilio)		<input type="radio"/>
Genitalijų opos		<input type="radio"/>	Proteinurija >0,3 g/24val., kreatininas >20 mmol/mg		<input type="radio"/>
Papildomos uždegiminės struktūros		<input type="radio"/>	Hematurija ≥2+		<input type="radio"/>
Ryški proptozė		<input type="radio"/>	GFG 50-80 ml/min/1,73m ²		<input type="radio"/>

Raudonos akys, (epi)skleritas		O	GFG 154–9 ml/min/1,73m ²		O
Raudonos akys, konjunktyvitas / blefaritas / keratitas		O	GFG <15 ml/min/1,73m ²		O
Uveitas		O	Kreatinino padidėjimas >10 proc. arba GFG sumažėjo >25 proc.		O
Neryškus matymas		O	9. Nervų sistema	O	
Staigus apakimas		O	Galvos skausmas		O
Tinklainės vaskulitas / tinklainės kraujagyslių trombozė / tinklainės eksudatai / hemoragijos		O	Organinė konfuzija / kognityvinė disfunkcija		O
4. Ausys, nosis, ryklė	O		Meningitas / encefalitas		O
Nosies išskyros, plutos, opos, granuliuotos		O	Traukuliai (ne hipertenziniai)		O
Paranasalinio sinuso pažeidimas		O	Insultas		O
Subglotinė stenoze / užkimimas / stridoras		O	Nugaros smegenų pažeidimas		O
Kondukcinis klausos sutrikimas		O	Galvinių nervų paralyžius		O
Neurosensorinis klausos sutrikimas		O	Sensorinė periferinė neuropatija		O
5. Krūtinės ląsta	O		Dauginis motorinis mononeuritas		O
Švokštimas ar ekspiracinis dusulys		O	10. Kiti	O	
Masyvi hemoptizė		O			O
Mazgeliai ar ertmės		O			O
Pleuros efuzija / pleuritas		O			O
Infiltratai		O			O
Endobronchinis / endotrachėjinis pažeidimas		O	Nėra naujų / sustiprėjusių ligos požymių:	O	
Kvėpavimo nepakankamumas		O			

8. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Dedeoglu F, Sundel RP. Vasculitis in children. *Rheum Dis Clin North Am.* 2007 m. rugpjūčio;33(3):555–83.
2. Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, Bagga A, Barron K, Davin JC, ir kt. EULAR/PreS endorsed consensus criteria* for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis.* 2006 m. liepos;65(7):936–41.
3. Eleftheriou D, Batu ED, Ozen S, Brogan PA. Vasculitis in children. *Nephrol Dial Transplant.* 2015 m. balandžio 1 d.;30(suppl_1):i94–103.
4. Paediatric Vasculitis Guidelines [Prieiga per internetą]. Vasculitis UK. [žiūrėta 2019 m. spalio 21 d.]. Adresas: <https://www.vasculitis.org.uk/professionals/paediatric-vasculitis-guidelines>.
5. RESERVED IU--AR. Orphanet: Search by disease name [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2019 m. lapkričio 13 d.]. Adresas: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search_Simple.php?lng=EN.
6. Hunder G. Vasculitis: diagnosis and therapy. *Am J Med.* 1996 m. vasario 26 d.;100(2A):37S–45S.
7. Ozen S, Marks SD, Brogan P, Groot N, de Graeff N, Avcin T, ir kt. European consensus-based recommendations for diagnosis and treatment of immunoglobulin A vasculitis—the SHARE initiative. *Rheumatology.* 2019 m. rugsėjo 1 d.;58(9):1607–16.
8. de Graeff N, Groot N, Ozen S, Eleftheriou D, Avcin T, Bader-Meunier B, ir kt. European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of Kawasaki disease – the SHARE initiative. *Rheumatology.* 2019 m. balandžio 1 d.;58(4):672–82.
9. de Graeff N, Groot N, Brogan P, Ozen S, Avcin T, Bader-Meunier B, ir kt. European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of rare paediatric vasculitides – the SHARE initiative. *Rheumatology (Oxford).* 2019 m. balandžio 1 d.;58(4):656–71.
10. Ross Petty RL. *Textbook of Pediatric Rheumatology - Seventh Edition.* seventh. 2016. 448–516 p.
11. Roane DW, Griger DR. An Approach to Diagnosis and Initial Management of Systemic Vasculitis. *AFP.* 1999 m. spalio 1 d.;60(5):1421–30.
12. Cabral D, Morishita K. Vasculitis in children: Management overview. UpToDate [Prieiga per internetą]. 2018 m. sausio 19 d.; Adresas: <https://www.uptodate.com/contents/vasculitis-in-children-management-overview>.
13. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, ir kt. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis & Rheumatism.* 2013 m.;65(1):1–11.
14. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, ir kt. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum.* 1994 m. vasario;37(2):187–92.
15. Wulffraat NM, Vastert B. Time to share. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2013 m. vasario 15 d.;11:5.
16. Piram M, Mahr A. Epidemiology of immunoglobulin A vasculitis (Henoch–Schönlein): current state of knowledge. *Current Opinion in Rheumatology.* 2013 m. kovo;25(2):171–8.
17. Gardner-Medwin JM, Dolezalova P, Cummins C, Southwood TR. Incidence of Henoch-Schonlein purpura, Kawasaki disease, and rare vasculitides in children of different ethnic origins. *The Lancet.* 2002 m. spalio 19 d.;360(9341):1197–202.

18. Dedeoglu F. K s. IgA vasculitis (Henoch-Schonlein purpura): Clinical manifestations and diagnosis. UpToDate [Prieiga per internetą]. 2019 m. gegužės 21 d.; Adresas: <https://www.uptodate.com/contents/iga-vasculitis-henoch-schonlein-purpura-clinical-manifestations-and-diagnosis#H1>.
19. Piram M, Maldini C, Biscardi S, De Suremain N, Orzechowski C, Georget E, ir kt. Incidence of IgA vasculitis in children estimated by four-source capture-recapture analysis: a population-based study. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 m. 01;56(8):1358–66.
20. Hwang HH, Lim IS, Choi B-S, Yi DY. Analysis of seasonal tendencies in pediatric Henoch–Schönlein purpura and comparison with outbreak of infectious diseases. *Medicine (Baltimore)* [Prieiga per internetą]. 2018 m. rugsėjis 7 d. [žiūrėta 2019 m. spalio 18 d.];97(36). Adresas: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6133644/>.
21. Levy M, Broyer M, Arsan A, Levy-Bentolila D, Habib R. Anaphylactoid purpura nephritis in childhood: natural history and immunopathology. *Adv Nephrol Necker Hosp*. 1976 m.;6:183–228.
22. Saulsbury FT. Epidemiology of Henoch-Schönlein purpura. *Cleve Clin J Med*. 2002 m.;69 Suppl 2:SII87-89.
23. Bonetto C, Trotta F, Felicetti P, Alarcón GS, Santuccio C, Bachtiar NS, ir kt. Vasculitis as an adverse event following immunization – Systematic literature review. *Vaccine*. 2016 m. gruodžio 12 d.;34(51):6641–51.
24. Rigante D, Castellazzi L, Bosco A, Esposito S. Is there a crossroad between infections, genetics, and Henoch–Schönlein purpura? *Autoimmunity Reviews*. 2013 m. rugpjūčio 1 d.;12(10):1016–21.
25. Yang Y-H, Yu H-H, Chiang B-L. The diagnosis and classification of Henoch–Schönlein purpura: An updated review. *Autoimmunity Reviews*. 2014 m. balandžio 1 d.;13(4):355–8.
26. Trnka P. Henoch–Schönlein purpura in children. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2013 m.;49(12):995–1003.
27. López-Mejías R, Genre F, Pérez BS, Castañeda S, Ortego-Centeno N, Llorca J, ir kt. Association of HLA-B*41:02 with Henoch-Schönlein Purpura (IgA Vasculitis) in Spanish individuals irrespective of the HLA-DRB1 status. *Arthritis Res Ther* [Prieiga per internetą]. 2015 m. [žiūrėta 2019 m. spalio 18 d.];17(1). Adresas: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4416391/>.
28. Jiang J, Duan W, Shang X, Wang H, Gao Y, Tian P, ir kt. Inducible nitric oxide synthase gene polymorphisms are associated with a risk of nephritis in Henoch-Schönlein purpura children. *Eur J Pediatr*. 2017 m. rugpjūčio 1 d.;176(8):1035–45.
29. Calviño MC, Llorca J, García-Porrúa C, Fernández-Iglesias JL, Rodríguez-Ledo P, González-Gay MA. Henoch-Schönlein purpura in children from northwestern Spain: a 20-year epidemiologic and clinical study. *Medicine (Baltimore)*. 2001 m. rugsėjis;80(5):279–90.
30. Yang YH, Huang MT, Lin SC, Lin YT, Tsai MJ, Chiang BL. Increased transforming growth factor-beta (TGF-beta)-secreting T cells and IgA anti-cardiolipin antibody levels during acute stage of childhood Henoch-Schönlein purpura. *Clin Exp Immunol*. 2000 m. lapkričio;122(2):285–90.
31. Heineke MH, Ballering AV, Jamin A, Ben Mkaddem S, Monteiro RC, Van Egmond M. New insights in the pathogenesis of immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schönlein purpura). *Autoimmun Rev*. 2017 m. gruodžio;16(12):1246–53.
32. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, Bakkaloglu A, Herlin T, Brik R, ir kt. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch–Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and

- childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010 m. gegužės 1 d.;69(5):798–806.
33. Jauhola O, Ronkainen J, Koskimies O, Ala-Houhala M, Arikoski P, Hölttä T, ir kt. Clinical course of extrarenal symptoms in Henoch-Schonlein purpura: a 6-month prospective study. *Arch Dis Child*. 2010 m. lapkričio;95(11):871–6.
 34. Trapani S, Micheli A, Grisolia F, Resti M, Chiappini E, Falcini F, ir kt. Henoch Schonlein purpura in childhood: epidemiological and clinical analysis of 150 cases over a 5-year period and review of literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2005 m. gruodžio;35(3):143–53.
 35. Chang W-L, Yang Y-H, Lin Y-T, Chiang B-L. Gastrointestinal manifestations in Henoch-Schönlein purpura: a review of 261 patients. *Acta Paediatrica*. 2004 m.;93(11):1427–31.
 36. Ghrahani R, Ledika MA, Sapartini G, Setiabudiawan B. Age of onset as a risk factor of renal involvement in Henoch-Schönlein purpura. *Asia Pacific Allergy*. 2014 m. sausio 1 d.;4(1):42–7.
 37. Chaussain M, de Boissieu D, Kalifa G, Epelbaum S, Niaudet P, Badoual J, ir kt. Impairment of lung diffusion capacity in Schönlein-Henoch purpura. *J Pediatr*. 1992 m. liepos;121(1):12–6.
 38. Cazzato S, Bernardi F, Cinti C, Tassinari D, Canzi A, Bergamaschi R, ir kt. Pulmonary function abnormalities in children with Henoch-Schönlein purpura. *Eur Respir J*. 1999 m. kovo;13(3):597–601.
 39. Muqit MMK, Gallagher MJ, Gavin M, Roberts F, Jardine AG. Henoch-Schonlein purpura with keratitis and granulomatous anterior uveitis. *British Journal of Ophthalmology*. 2005 m. rugsėjo 1 d.;89(9):1221–2.
 40. McCarthy HJ, Tizard EJ. Clinical practice: Diagnosis and management of Henoch-Schönlein purpura. *Eur J Pediatr*. 2010 m. birželio;169(6):643–50.
 41. Lei W-T, Tsai P-L, Chu S-H, Kao Y-H, Lin C-Y, Fang L-C, ir kt. Incidence and risk factors for recurrent Henoch-Schönlein purpura in children from a 16-year nationwide database. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2018 m. balandžio 16 d.;16(1):25.
 42. Lu S, Liu D, Xiao J, Yuan W, Wang X, Zhang X, ir kt. Comparison between adults and children with Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Pediatr Nephrol*. 2015 m. gegužės;30(5):791–6.
 43. Helen E. Foster PAB. *Paediatric Rheumatology (Oxford Specialist Handbooks in Paediatrics)* [Prieiga per internetą]. Oxford University Press; 2018 [žiūrėta 2019 m. spalio 28 d.]. Adresas: <https://oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/9780199592630.001.0001/med-9780199592630>.
 44. Robert Sundel. Kawasaki disease: Epidemiology and etiology. UpToDate [Prieiga per internetą]. 2019 m. birželio 8 d.; Adresas: https://www.uptodate.com/contents/kawasaki-disease-epidemiology-and-etiology?search=kawasaki%20disease%20children&topicRef=6417&source=see_link.
 45. Yanagawa H, Yashiro M, Nakamura Y, Kawasaki T, Kato H. Epidemiologic pictures of Kawasaki disease in Japan: from the nationwide incidence survey in 1991 and 1992. *Pediatrics*. 1995 m. balandžio;95(4):475–9.
 46. Huang W-C, Huang L-M, Chang I-S, Chang L-Y, Chiang B-L, Chen P-J, ir kt. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Taiwan, 2003-2006. *Pediatrics*. 2009 m. kovo;123(3):e401-405.
 47. Burgner D, Harnden A. Kawasaki disease: what is the epidemiology telling us about the etiology? *Int J Infect Dis*. 2005 m. liepos;9(4):185–94.
 48. Burns JC, Glodé MP. Kawasaki syndrome. *Lancet*. 2004 m. rugpjūčio 7 d.;364(9433):533–44.

49. Robert Sundel. Kawasaki disease: Clinical features and diagnosis. UpToDate [Prieiga per internetą]. 2018 m. lapkričio 13 d.; Adresas: https://www.uptodate.com/contents/kawasaki-disease-clinical-features-and-diagnosis?search=kawasaki%20disease%20children&topicRef=6416&source=see_link.
50. Kawasaki Disease Clinical Presentation: History, Physical Examination [Prieiga per internetą]. [Žiūrėta 2019 m. spalio 28 d.]. Adresas: <https://emedicine.medscape.com/article/965367-clinical>.
51. Salehzadeh F, Noshin A, Jahangiri S. IVIG Effects on Erythrocyte Sedimentation Rate in Children. *Int J Pediatr*. 2014 m.;2014:981465.
52. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, ir kt. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2017 m. balandžio 25 d.;135(17):e927–99.
53. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, ir kt. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation*. 2004 m. spalio 26 d.;110(17):2747–71.
54. Eleftheriou D, Levin M, Shingadia D, Tulloh R, Klein NJ, Brogan PA. Management of Kawasaki disease. *Arch Dis Child*. 2014 m. sausio;99(1):74–83.
55. Brogan PA, Bose A, Burgner D, Shingadia D, Tulloh R, Michie C, ir kt. Kawasaki disease: an evidence based approach to diagnosis, treatment, and proposals for future research. *Arch Dis Child*. 2002 m. balandžio;86(4):286–90.
56. Robert Sundel. Kawasaki disease: Initial treatment and prognosis. UpToDate [Prieiga per internetą]. 2019 m. rugpjūčio 13 d.; Adresas: <https://www.uptodate.com/contents/kawasaki-disease-initial-treatment-and-prognosis>.
57. Chen S, Dong Y, Kiuchi MG, Wang J, Li R, Ling Z, ir kt. Coronary Artery Complication in Kawasaki Disease and the Importance of Early Intervention : A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2016 m. gruodžio 1 d.;170(12):1156–63.
58. Kobayashi T, Saji T, Otani T, Takeuchi K, Nakamura T, Arakawa H, ir kt. Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE study): a randomised, open-label, blinded-endpoints trial. *The Lancet*. 2012 m. balandžio 28 d.;379(9826):1613–20.
59. Baek J-Y, Song MS. Meta-analysis of factors predicting resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease. *Korean J Pediatr*. 2016 m. vasario;59(2):80–90.
60. Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K, Okada Y, Tamura K, Tomomasa T, ir kt. Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. *Circulation*. 2006 m. birželio 6 d.;113(22):2606–12.
61. Li X, Chen Y, Tang Y, Ding Y, Xu Q, Sun L, ir kt. Predictors of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease in children: a meta-analysis of 4442 cases. *Eur J Pediatr*. 2018 m.;177(8):1279–92.
62. Sleeper LA, Minich LL, McCrindle BM, Li JS, Mason W, Colan SD, ir kt. EVALUATION OF KAWASAKI DISEASE RISK SCORING SYSTEMS FOR INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN RESISTANCE. *J Pediatr*. 2011 m. gegužės;158(5):831-835.e3.
63. Latino GA, Manliot C, Yeung RSM, Chahal N, McCrindle BW. Macrophage activation syndrome in the acute phase of Kawasaki disease. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2010 m. spalio;32(7):527–31.

64. Kanegaye JT, Wilder MS, Molkara D, Frazer JR, Pancheri J, Tremoulet AH, ir kt. Recognition of a Kawasaki Disease Shock Syndrome. *Pediatrics*. 2009 m. gegužės 1 d.;123(5):e783–9.
65. Tremoulet AH, Jain S, Jaggi P, Jimenez-Fernandez S, Pancheri JM, Sun X, ir kt. Infliximab for intensification of primary therapy for Kawasaki disease: a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2014 m. gegužės 17 d.;383(9930):1731–8.
66. Stanton M, Tiwari V. Polyarteritis Nodosa. StatPearls [Prieiga per internetą]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 [žiūrėta 2019 m. lapkričio 13 d.]. Adresas: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482157/>.
67. Ozen S. The changing face of polyarteritis nodosa and necrotizing vasculitis. *Nature Reviews Rheumatology*. 2017 m. birželio;13(6):381–6.
68. Forbess L, Bannykh S. Polyarteritis nodosa. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015 m.;41(1):33–46, vii.
69. Polyarteritis Nodosa: Background, Pathophysiology, Etiology. 2019 m. lapkričio 12 d. [žiūrėta 2019 m. lapkričio 13 d.]; Adresas: <https://emedicine.medscape.com/article/330717-overview>.
70. Childhood Polyarteritis Nodosa: Background, Epidemiology. 2019 m. lapkričio 9 d. [žiūrėta 2019 m. lapkričio 13 d.]; Adresas: <https://emedicine.medscape.com/article/2166101-overview>.
71. Granulomatosis with Polyangiitis (Wegener Granulomatosis): Practice Essentials, Background, Etiology. 2019 m. lapkričio 12 d. [žiūrėta 2019 m. lapkričio 13 d.]; Adresas: <https://emedicine.medscape.com/article/332622-overview#a4>.
72. Microscopic Polyangiitis: Practice Essentials, Background, Pathophysiology. 2019 m. lapkričio 12 d. [žiūrėta 2019 m. lapkričio 13 d.]; Adresas: <https://emedicine.medscape.com/article/334024-overview>
73. Jennette JC. Overview of the 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Clin Exp Nephrol*. 2013 m. spalio;17(5):603–6.
74. Nguyen Y, Guillevin L. Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (Churg–Strauss). *Semin Respir Crit Care Med*. 2018 m.;39(4):471–81.
75. Groh M, Pagnoux C, Baldini C, Bel E, Bottero P, Cottin V, ir kt. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss) (EGPA) Consensus Task Force recommendations for evaluation and management. *European Journal of Internal Medicine*. 2015 m. rugsėjo 1 d.;26(7):545–53.
76. Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (Churg–Strauss Syndrome) Clinical Presentation: History, Causes, Physical Examination [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2019 m. lapkričio 13 d.]. Adresas: <https://emedicine.medscape.com/article/333492-clinical#b1>.
77. Pediatric Takayasu Arteritis: Background, Pathophysiology, Epidemiology. 2019 m. lapkričio 8 d. [žiūrėta 2019 m. lapkričio 13 d.]; Adresas: <https://emedicine.medscape.com/article/1007566-overview#a3>.
78. Pediatric Takayasu Arteritis Clinical Presentation: History, Physical Examination [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2019 m. lapkričio 13 d.]. Adresas: <https://emedicine.medscape.com/article/1007566-clinical#showall>.
79. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP, ir kt. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener’s granulomatosis. *Arthritis Rheum*. 1990 m. rugpjūčio;33(8):1101–7.

80. Lightfoot RW, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Zvaifler NJ, McShane DJ, ir kt. The American college of rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. *Arthritis & Rheumatism*. 1990 m.;33(8):1088–93.
81. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of takayasu arteritis - Arend - 1990 - *Arthritis & Rheumatism* - Wiley Online Library [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2019 m. lapkričio 10 d.]. Adresas: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/art.1780330811?sid=nlm%3Apubmed>.