

СОЮЗ ПЕДИАТРОВ РОССИИ

**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ
РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОКАЗАНИЮ
МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ
С ЮВЕНИЛЬНЫМ АРТРИТОМ**

2013 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

МЕТОДОЛОГИЯ.....	3
ОПРЕДЕЛЕНИЕ	3
КОД МКБ 10.....	3
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ.....	3
ЭТИОПАТОГЕНЕЗ	4
КЛАССИФИКАЦИЯ.....	5
КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА	6
ДИАГНОСТИКА	13
ПРИМЕРЫ ДИАГНОЗОВ.....	17
ЛЕЧЕНИЕ.....	18
В СТАЦИОНАРНЫХ УСЛОВИЯХ	18
ОБСЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ПОДТВЕРЖДЕННЫМ ДИАГНОЗОМ «ЮВЕНИЛЬНЫЙ АРТИТ» ЗА ВЕСЬ ПЕРИОД ГОСПИТАЛИЗАЦИИ.....	27
В АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ	29
ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТА С ЮА, ПОЛУЧАЮЩЕГО ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ (ГИБП).....	29
ПОКАЗАНИЯ К ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЮ ТАЗОБЕДРЕННЫХ СУСТАВОВ У ПАЦИЕНТОВ С ЮА И ВТОРИЧНЫМ КОКСАРТРОЗОМ ...	32
ПРОФИЛАКТИКА	33
ИСХОДЫ И ПРОГНОЗ.....	33

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОКАЗАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С ЮВЕНИЛЬНЫМ АРТРИТОМ

Данные клинические рекомендации рассмотрены и утверждены на заседании Исполкома профессиональной ассоциации детских врачей Союза педиатров России на XVII Съезде педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» 15 февраля 2013г.

МЕТОДОЛОГИЯ

Уровни доказательности используемых медицинских технологий по определению Центра доказательной медицины Оксфордского университета:

- *Класс (уровень) I (A)* большие двойные слепые плацебоконтролируемые исследования, а также данные, полученные при мета-анализе нескольких рандомизированных контролируемых исследований.
- *Класс (уровень) II (B)* небольшие рандомизированные и контролируемые исследования, при которых статистические данные построены на небольшом числе больных.
- *Класс (уровень) III (C)* нерандомизированные клинические исследования на ограниченном количестве пациентов.
- *Класс (уровень) IV (D)* выработка группой экспертов консенсуса по определённой проблеме

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Ювенильный артрит (ЮА) — артрит неустановленной причины, длительностью более 6 недель, развивающийся у детей в возрасте не старше 16 лет при исключении другой патологии суставов

КОД МКБ 10

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) ювенильный артрит включен в рубрику M08:

- M08.0 — Юношеский (ювенильный) ревматоидный артрит (РФ+ и РФ-);
- M08.2 — Юношеский (ювенильный) артрит с системным началом;
- M08.3 — Юношеский (ювенильный) полиартрит (серонегативный);
- M08.4 — Пауциартикулярный юношеский (ювенильный) артрит;
- M08.8 — Другие ювенильные артриты;
- M08.9 — Юношеский артрит неустановленный.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

ЮА — одно из наиболее частых и самых инвалидизирующих ревматических заболеваний, встречающихся у детей. Заболеваемость ЮА составляет от 2 до 16 на 100 тыс. детского населения в возрасте до 16 лет. Распространенность ЮА в разных странах колеблется от 0,05 до 0,6 %. На территории Российской Федерации распространенность ЮА у детей до 18 лет достигает 62,3, первичная заболеваемость — 16,2 на 100 тыс., в том числе у

подростков, соответственно, 116,4 и 28,3, у детей до 14 лет — 45,8 и 12,6. Чаще артритом (ЮА) болеют девочки. Смертность — в пределах 0,5–1 %.

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

Этиология ЮА неизвестна.

Первичный антиген неизвестен. Чужеродный антиген поглощается и перерабатывается антиген-презентирующими клетками (дендритными, макрофагами, В лимфоцитами и др.), которые, в свою очередь, презентуют его Т лимфоцитам (или информацию о нем). Взаимодействие антиген-презентирующей клетки с CD4⁺-лимфоцитами стимулирует синтез ими соответствующих цитокинов. Интерлейкин 2 (ИЛ 2), вырабатываемый при активации Th1, взаимодействует со специфическими ИЛ 2-рецепторами, что вызывает клональную экспансию Т лимфоцитов и стимулирует рост В лимфоцитов. Последнее приводит к массивному синтезу иммуноглобулина (Ig) G плазматическими клетками, повышает активность естественных киллеров (NK) и активирует макрофаги. ИЛ 4, синтезирующийся Th2-клетками, вызывает активацию гуморального звена иммунитета (что проявляется возрастающим синтезом антител), стимуляцию эозинофилов и тучных клеток, а также развитие аллергических реакций. Активированные клетки (макрофаги, Т, В лимфоциты и др.) синтезируют провоспалительные цитокины ИЛ 1, ИЛ 6, ИЛ 8, ИЛ 17, фактор некроза опухолей α (ФНО α) и др. Гиперпродукция провоспалительных цитокинов лежит в основе неангиогенеза; повреждения синовиальной оболочки сустава, хряща (а впоследствии и кости), также в основе развития системных проявлений болезни и трансформации острого иммунного воспаления (свойственного ранней стадии ювенильного артрита) в хроническое с развитием паннуса и необратимым разрушением суставных структур.

Системный вариант ювенильного артрита (СЮА) — особая форма ЮА, его следует рассматривать как аутовоспалительный синдром, а не как классическое аутоиммунное заболевание. При СЮА активируются пути врожденного иммунитета. Эти пути обычно инициируются посредством распознавания патогенассоциированных молекулярных структур (PAMP) Toll-подобными рецепторами (TLR), экспрессированными на клетках системы врожденного иммунитета. Подобное распознавание вызывает активацию внутриклеточных сигнальных путей, приводя к активации фактора транскрипции NF κ B. Транслокация активированного NF κ B в ядро вызывает повышение уровня экспрессии генов, кодирующих провоспалительные цитокины, включая ИЛ 6, ИЛ 1, ИЛ 18, ФНО α и колониестимулирующие факторы. Эти цитокины благодаря своим эффектам, оказываемым на гипоталамус, костный мозг, печень и клетки сосудистого эндотелия, инициируют каскад воспалительных реакций.

Основными эффекторными клетками при СЮА являются моноциты и нейтрофилы, а не лимфоциты. Высокие уровни белков S100, продуцируемых нейтрофилами и моноцитами, отличают системную форму ЮА от многих других заболеваний, протекающих с лихорадкой. Кальцийсвязывающие белки S100A8 (связанный с миелоидом белок или MRP8), S100A9 (MRP14) и S100A12 секретируются при активации нейтрофилов и моноцитов и участвуют в поддержании воспалительного ответа со стороны врожденной иммунной системы.

Одним из центральных цитокинов при системном ЮА является ИЛ 6. С его гиперпродукцией связывают такие внесуставные проявления болезни, как лихорадка, гипохромная анемия, тромбоцитоз, синтез острофазовых белков (С-реактивный белок — СРБ, фибриноген, амилоид), задержку роста, а также грозное осложнение этого варианта ЮА — амилоидоз.

КЛАССИФИКАЦИЯ

В настоящий момент общепринятой считается **Классификация ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) Международной лиги ревматологических ассоциаций (ILAR 2007)**.

Согласно классификации ILAR выделяют следующие варианты ЮИА:

Системный

Определение. Артрит, сопровождающийся или с предшествующей документированной лихорадкой в течение минимум 2 недель в сочетании с двумя или более нижеперечисленными признаками:

- 1) перемежающаяся, летучая, эритематозная сыпь;
- 2) серозит;
- 3) генерализованная лимфаденопатия;
- 4) гепатомегалия и/или спленомегалия.

Критерии исключения:

- 1) псориаз у ребенка или родственников первой линии;
- 2) артрит, ассоциированный с HLA B27 антигеном, у мальчиков старше 6 лет;
- 3) анкилозирующий спондилит, артрит, ассоциированный с энтезитом, сакроилеит при наличии воспалительных заболеваний кишечника, синдром Рейтера, передний увеит у родственников первой степени родства;
- 4) наличие ревматоидного фактора не менее чем в двух анализах в течение 3 мес.

Олигоартикулярный

Определение. Артрит с поражением 1–4 суставов в течение первых 6 месяцев болезни.

Имеются 2 субварианта:

1. Олигоартикулярный персистирующий: артрит с поражением 1–4 суставов в течение всей болезни.
2. Олигоартикулярный распространившийся: поражение 5 и более суставов после 6 месяцев болезни.

Критерии исключения:

- 1) псориаз у ребенка или родственников первой линии;
- 2) артрит, ассоциированный с HLA B27 антигеном, у мальчиков старше 6 лет;
- 3) анкилозирующий спондилит, артрит, ассоциированный с энтезитом, сакроилеит при наличии воспалительных заболеваний кишечника, синдром Рейтера, передний увеит у родственников первой степени родства;
- 4) наличие ревматоидного фактора не менее чем в двух анализах в течение 3 месяцев;
- 5) наличие системного артрита.

Полиартикулярный (РФ-негативный)

Определение. Артрит с поражением 5 или более суставов в течение первых 6 месяцев болезни, тест на РФ — отрицательный.

Критерии исключения:

- 1) псориаз у ребенка или родственников первой линии;
- 2) артрит, ассоциированный с HLA B27 антигеном, у мальчиков старше 6 лет;
- 3) анкилозирующий спондилит, артрит, ассоциированный с энтезитом, сакроилеит при наличии воспалительных заболеваний кишечника, синдром Рейтера, передний увеит у родственников первой степени родства;
- 4) наличие ревматоидного фактора не менее чем в двух анализах в течение 3 мес;
- 5) наличие системного артрита.

Полиартикулярный (РФ-позитивный)

Определение. Артрит с поражением 5 или более суставов в течение первых 6 месяцев болезни, ассоциированный с положительным РФ в двух тестах в течение 3 месяцев.

Критерии исключения:

- 1) псориаз у ребенка или родственников первой линии;
- 2) артрит, ассоциированный с HLA B27 антигеном, у мальчиков старше 6 лет;

- 3) анкилозирующий спондилит, артрит, ассоциированный с энтезитом, сакроилеит при наличии воспалительных заболеваний кишечника, синдром Рейтера, передний увеит у родственников первой степени родства;
- 4) наличие системного артрита.

Псориатический

Определение. Поражение, характеризующееся артритом и псориазом или артритом и двумя из нижеперечисленных симптомов:

- а) дактилит;
- б) изменение ногтей (синдром «наперстка», онихолизис);
- в) семейный псориаз, подтвержденный дерматологом у лиц первой степени родства.

Критерии исключения:

- 1) артрит, ассоциированный с HLA B27 антигеном, у мальчиков старше 6 лет;
- 2) анкилозирующий спондилит, артрит, ассоциированный с энтезитом, сакроилеит при наличии воспалительных заболеваний кишечника, синдром Рейтера, передний увеит у родственников первой степени родства;
- 3) наличие ревматоидного фактора не менее чем в двух анализах в течение 3 месяцев;
- 4) наличие системного артрита.

Артрит, ассоциированный с энтезитом

Определение. Основным клиническим проявлением является артрит и энтезит, или артрит или энтезит с двумя из следующих признаков:

- а) болезненность илеосакральных сочленений при пальпации и/или воспалительная боль в спине;
- б) наличие HLA B27;
- в) начало артрита у мальчика после 6 лет;
- г) семейный анамнез, свидетельствующий о наличии подтвержденных врачами HLA B27-ассоциированных болезней (анкилозирующий спондилит, артрит, ассоциированный с энтезитом, сакроилеит при наличии воспалительных заболеваний кишечника, синдром Рейтера) или острого переднего увеита у родственников первой степени родства.

Критерии исключения:

- 1) псориаз у ребенка или родственников первой линии;
- 2) наличие ревматоидного фактора не менее чем в двух анализах в течение 3 месяцев;
- 3) наличие системного артрита.

Недифференцированный артрит

Определение. Артриты неизвестной причины у детей, не отвечающие полным критериям какой-либо категории или отвечающие критериям более чем одной из представленных категорий.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Ювенильный артрит с системным началом, M08.2 (Классификация ICD-10)

Системный ювенильный идиопатический артрит)

(10–20 % случаев)

- Развивается в любом возрасте.
- Мальчики и девочки болеют с одинаковой частотой.
- Начало — острое или подострое.
- Температура — фебрильная, гектическая; подъемы температуры — преимущественно в утренние часы, часто сопровождаются ознобом, падение температуры — проливным потом.
- Сыпь — пятнистая и (или) пятнисто-папулезная, линейная, не сопровождается зудом, нестойкая, появляется и исчезает в течение короткого времени, усиливается на высоте лихорадки, локализуется преимущественно в области суставов, на лице, боковых

поверхностях туловища, ягодицах и конечностях. В ряде случаев сыпь может быть уртикарной или геморрагической, сопровождаться зудом.

- Поражение внутренних органов

Поражение сердца:

- миокардит;
- перикардит;
- эндокардит (редко);
- поражение коронарных артерий (редко).

Поражение легких:

- пневмонит;
- плевропневмонит;
- фиброзирующий альвеолит.

Полисерозит:

- перикардит;
- плеврит;
- перигепатит;
- периспленит;
- серозный перитонит.

Васкулит:

- ладонный капиллярит;
- подошвенный капиллярит;
- локальные ангионевротические отеки, чаще в области кисти;
- цианотичная окраска проксимальных отделов верхних и нижних конечностей (ладоней, стоп);
- мраморность кожных покровов.

Лимфаденопатия.

Гепатоспленомегалия.

- Суставной синдром:

- артралгии, миалгии;
- олигоартрит;
- полиартрит;
- коксит, асептический некроз тазобедренных суставов;
- амиотрофия;
- стойкие деформации и контрактуры.

- Лабораторные исследования:

— *Клинический анализ крови*

лейкоцитоз (до 30–50 тыс. лейкоцитов и более) с нейтрофильным сдвигом влево (до 25–30% палочкоядерных лейкоцитов, иногда до миелоцитов), значительное повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), гипохромная анемия, тромбоцитоз.

— *Иммунологический и иммуногенетический анализы крови*

повышение концентрации СРБ, IgM и IgG в сыворотке крови.

- Инструментальные исследования:

— *Электрокардиография (ЭКГ)*. При наличии миоперикардита — признаки перегрузки левых и (или) правых отделов сердца, нарушение коронарного кровообращения, повышение давления в системе легочной артерии.

— *Ультразвуковое исследование (УЗИ):*

— *УЗИ органов брюшной полости* — увеличение размеров и изменения паренхимы печени и селезенки, особенно при системном варианте заболевания.

— *УЗИ сердца* — дилатация левого желудочка, снижение фракции выброса левого желудочка, гипокинезия задней стенки левого желудочка и (или) межжелудочковой перегородки; признаки относительной недостаточности митрального и (или)

трикуспидального клапанов, повышение давления в легочной артерии; при перикардите — сепарация листков перикарда, наличие свободной жидкости в полости.

Осложнения:

- *сердечно-легочная недостаточность;*
- *синдром активации макрофагов* (или гемофагоцитарный синдром):
 - резкое ухудшение состояния;
 - гектическая температура;
 - полиорганная недостаточность;
 - геморрагическая сыпь;
 - кровотечение из слизистых оболочек;
 - нарушение сознания, кома;
 - лимфаденопатия, гепатоспленомегалия;
 - тромбоцитопения (либо снижение числа тромбоцитов вдвое за сутки), лейкопения, снижение СОЭ, повышение сывороточного уровня триглицеридов, ферритина, трансаминаз, повышение содержания фибриногена и продуктов деградации фибрина (ранний доклинический признак), снижение уровня факторов свертывания крови II, VII, X;
 - в пунктате костного мозга — большое число макрофагов, фагоцитирующих гемопоэтические клетки;
 - провоцируется вирусами (цитомегаловирусом, Эпштейна–Барр, герпеса и др.), лекарственными препаратами (нестероидными противовоспалительными — НПВП, солями золота, сульфасалазином и др.);
 - возможен летальный исход.
- *Амилоидоз.* Частота амилоидоза при ювенильном ревматоидном артрите составляет от 0,14 (в США) до 20 % (в Европе и России). Амилоид откладывается в стенках сосудов, почках, печени, миокарде, кишечнике. Чаще всего амилоидоз поражает почки. Диагностика основывается на исследовании биоптата почек, менее достоверна биопсия слизистых оболочек десны и прямой кишки.
- *Задержка роста* особенно выражена при начале заболевания в раннем детском возрасте и полиартикулярном суставном синдроме.
- *Инфекционные осложнения* (бактериальный сепсис, генерализованная вирусная инфекция).

Факторы неблагоприятного прогноза и критерии активности

Системный артрит без активного суставного синдрома

Факторы неблагоприятного прогноза:

- активные системные проявления болезни в течение 6 месяцев (лихорадка, высокие лабораторные показатели);
- необходимость в повторном назначении системных глюкокортикоидов.

Критерии активности:

- активная лихорадка и оценка активности болезни врачом по ВАШ < 7 из 10 баллов;
- активная лихорадка плюс жизнеугрожающие проявления болезни (серозит) и оценка активности болезни врачом по ВАШ > 7 из 10 баллов.

Системный артрит с активным суставным синдромом без активных системных проявлений

Факторы неблагоприятного прогноза (наличие хотя бы одного критерия):

- поражение тазобедренных суставов;
- деструкция суставов по данным радиологического исследования (эрозии суставных поверхностей, сужение межсуставных щелей).

Критерии активности

Низкая активность (наличие всех критериев):

- число пораженных суставов 4;
- показатель СОЭ или сывороточного уровня СРБ в пределах нормальных значений;

- оценка активности болезни врачом по ВАШ 4 из 10 баллов;
- оценка общего состояния пациентом или родителем по ВАШ < 2 из 10 баллов.

Средняя активность:

- наличие более 1 критерия низкой степени активности и менее 3 критериев высокой активности.

Высокая активность (наличие не менее 3 критериев):

- число пораженных суставов > 8;
- показатель СОЭ или сывороточного уровня СРБ выше нормы в 2 раза;
- оценка активности болезни врачом по ВАШ 7 из 10 баллов;
- оценка общего состояния пациентом или родителем по ВАШ 5 из 10 баллов.

Ювенильный ревматоидный артрит, серопозитивный, M08.0 (Классификация ILLAR Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит серопозитивный)

(около 10 % случаев)

- Развивается у детей в возрасте от 8 до 15 лет.
- Чаще болеют девочки (80 %). Этот вариант является ревматоидным артритом взрослых с ранним началом.

- Начало подострое.

- Суставной синдром:

- симметричный полиартрит с поражением коленных, лучезапястных, голеностопных, а также мелких суставов кистей и стоп;

- структурные изменения в суставах могут развиваться в течение первых 6 мес болезни с возможным формированием анкилозов в костях запястья уже к концу 1-го года болезни в случае неадекватной терапии;

- у 50 % пациентов развивается деструктивный артрит.

- Лабораторные исследования:

- *Клинический анализ крови*

гипохромная анемия, невыраженный нейтрофильный лейкоцитоз, повышение СОЭ.

- *Иммунологический и иммуногенетический анализы крови*

может быть положительным антинуклеарный фактор (АНФ) в сыворотке крови, РФ положительный. Повышена сывороточная концентрация IgM, IgG, СРБ. Часто определяется HLA DR4.

Осложнения:

- сгибательные контрактуры в суставах;

- тяжелая инвалидизация (особенно при начале заболевания до 5 лет);

- задержка роста (при раннем начале заболевания и высокой активности ЮРА).

Ювенильный полиартрит, серонегативный, M08.3 (Классификация ILLAR Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит серонегативный)

(менее 20–30 % случаев)

- Развивается у детей в возрасте от 1 года до 15 лет.

- Чаще болеют девочки (90 %).

- Начало — подострое, хроническое.

- Суставной синдром:

- симметричное поражение крупных и мелких суставов, включая височно-челюстные сочленения и шейный отдел позвоночника;

- течение артрита у большинства больных относительно доброкачественное;

- у 10 % пациентов развиваются тяжелые деструктивные изменения, в основном в тазобедренных и челюстно-височных суставах.

- Имеется риск развития увеита в случае дебюта в раннем возрасте.

- В ряде случаев (при начале в раннем возрасте) заболевание сопровождается субфебрильной температурой и лимфаденопатией.

- Лабораторные исследования:

— *Клинический анализ крови*

гипохромная анемия, невыраженный нейтрофильный лейкоцитоз, повышение СОЭ.

— *Иммунологический и иммуногенетический анализы крови*

может быть положительным АНФ в сыворотке крови, РФ отрицательный. Повышена сывороточная концентрация IgM, IgG, СРБ.

Осложнения:

— сгибательные контрактуры в суставах;

— тяжелая инвалидизация (особенно при начале заболевания до 5 лет);

— задержка роста (при раннем начале заболевания и высокой активности ЮА);

— снижение остроты зрения и развитие слепоты вследствие активного течения увеита.

Факторы неблагоприятного прогноза и критерии активности

Факторы неблагоприятного прогноза (наличие хотя бы одного критерия):

— поражение тазобедренных суставов или шейного отдела позвоночника;

— положительный РФ, или

— антитела к циклическому цитрулинированному пептиду (анти-ССР).

— деструкция суставов по данным радиологического обследования (эрозии суставных поверхностей или сужение межсуставных щелей).

Степень активности

Низкая (наличие всех критериев):

— число пораженных суставов < 4;

— показатель СОЭ или сывороточной концентрации СРБ в норме;

— оценка активности болезни врачом по ВАШ 4 из 10 баллов;

— оценка общего состояния пациентом или родителем по ВАШ 2 из 10 баллов.

Средняя (по наличию критериев не соответствует низкой и высокой):

— наличие более 1 критерия низкой степени и менее 3 — высокой.

Высокая (наличие не менее 3 критериев):

— число пораженных суставов > 8;

— показатель СОЭ или сывороточной концентрации СРБ в 2 раза выше нормы;

— оценка активности болезни врачом по ВАШ 7 из 10 баллов;

— оценка общего состояния пациентом или родителем по ВАШ 5 из 10 баллов.

Псориатический артрит, М07 (Классификация ICD10 Псориатический артрит)

(2–15 % случаев)

- Средний возраст дебюта — 6 лет.

- Чаще болеют девочки, чем мальчики (2:1).

- Часто встречаются случаи псориаза у родственников.

- Суставной синдром:

— чаще асимметричный олигоартрит мелких и средних суставов предшествует появлению псориатических высыпаний в 33–67 % случаев;

— дактилит.

- Асимптомный увеит у 20 %.

- Псориатические высыпания.

- Поражение ногтей по типу «наперстка», онихолизис.

- Лабораторные исследования:

— *Клинический анализ крови*

гипохромная анемия, умеренный нейтрофильный лейкоцитоз, тромбоцитоз, повышение СОЭ.

— *Иммунологический и иммуногенетический анализы крови*

РФ отрицательный, АНФ в сыворотке крови положительный. Повышена сывороточная концентрация СРБ.

Осложнения:

- сгибательные контрактуры в суставах;
- развитие анкилозов в периферических суставах;
- снижение остроты зрения и развитие слепоты вследствие активного течения увеита.

Артрит, ассоциированный с энтезитом (Классификация ILAR)

(4–15% случаев)

- Развивается у детей старше 8 лет, чаще у подростков.
- Чаще болеют мальчики, чем девочки (9:1).
- Возможно наличие системных проявлений болезни (лихорадка, потеря массы тела).
- Суставной синдром:
 - асимметричный олиго- или полиартрит преимущественно суставов нижних конечностей;
 - энтезиты в области стоп и коленных суставов, реже в области таза;
 - поражение илеосакральных сочленений;
 - энтезопатии и ригидность поясничного и грудного отделов позвоночника.

• Имеется риск развития увеита.

• Лабораторные исследования:

— *Клинический анализ крови*

гипохромная анемия, умеренный нейтрофильный лейкоцитоз, тромбоцитоз, повышение СОЭ.

— *Иммунологический и иммуногенетический анализы крови*

РФ отрицательный, АНФ в сыворотке крови отрицательный. Повышена сывороточная концентрация IgM, IgG, СРБ. Наличие HLA B27 у 90% пациентов.

Осложнения:

- сгибательные контрактуры в суставах;
- развитие анкилозов в межпозвоночных суставах, илеосакральных сочленениях, в периферических суставах;
- снижение остроты зрения, развитие слепоты вследствие активного течения увеита;
- недостаточность аортального клапана;
- развитие абдоминальных симптомов, характерных для таких воспалительных заболеваний кишечника, как болезнь Крона, неспецифический язвенный колит.

Факторы неблагоприятного прогноза и критерии активности

Факторы неблагоприятного прогноза (дан всего один критерий):

- деструкция суставов по данным радиологического обследования (эрозии суставных поверхностей или сужение межсуставных щелей).

Степень активности

Низкая (наличие всех критериев):

- отсутствие ригидности позвоночника;
- показатель СОЭ или сывороточной концентрации СРБ в норме;
- оценка активности болезни врачом по ВАШ 4 из 10 баллов;
- оценка общего состояния пациентом или родителем по ВАШ 2 из 10 баллов.

Средняя (по наличию критериев не соответствует низкой и высокой):

- наличие более 1 критерия низкой степени и менее 2 критериев высокой степени активности.

Высокая (наличие не менее 2 критериев):

- показатель СОЭ или сывороточной концентрации СРБ в 2 раза выше нормы;
- оценка активности болезни врачом по ВАШ 7 из 10 баллов;
- оценка общего состояния пациентом или родителем по ВАШ 4 из 10 баллов.

Пауциартикулярный ювенильный артрит, M08.4 (Классификация ILAR)

Олигоартикулярный ювенильный идиопатический артрит персистирующий)

(50 % случаев)

- Развивается у детей в возрасте от 1 года до 5 лет.
- Встречается преимущественно у девочек (85 %).
- Суставной синдром:
 - поражаются коленные, голеностопные, локтевые, лучезапястные суставы;
 - часто поражение асимметричное;
 - у 40 % больных течение суставного синдрома агрессивное, с развитием деструкции в суставах.
- Иридоциклит — у 30–50 % больных.
- Лабораторные исследования:
 - *Клинический анализ крови* могут выявляться типичные для ЮА воспалительные изменения гематологических показателей. У некоторых больных лабораторные показатели остаются в пределах нормы.
 - *Иммунологический и иммуногенетический анализы крови* у 80 % больных выявляется положительный АНФ в сыворотке крови, РФ отрицательный, высокая частота обнаружения HLA A2.

Осложнения:

- асимметрия роста конечностей в длину;
- инвалидизация по состоянию опорно-двигательного аппарата;
- снижение остроты зрения вследствие активного течения увеита.

Факторы неблагоприятного прогноза и критерии активности

Факторы неблагоприятного прогноза (наличие хотя бы одного критерия):

- поражение тазобедренных суставов или шейного отдела позвоночника;
- поражение голеностопного или лучезапястного сустава и значительное или продолжительное повышение лабораторных показателей;
- деструкция суставов по данным радиологического обследования (эрозии суставных поверхностей или сужение межсуставных щелей).

Степень активности

Низкая (наличие всех критериев):

- число пораженных суставов не более 1;
- показатель СОЭ или сывороточной концентрации СРБ в норме;
- оценка активности болезни врачом по ВАШ 3 из 10 баллов;
- оценка общего состояния пациентом или родителем по ВАШ 2 из 10 баллов.

Средняя (по наличию критериев не соответствует низкой и высокой):

- наличие более 1 критерия низкой степени и менее 3 — высокой.

Высокая (наличие не менее 3 критериев):

- число пораженных суставов 2;
- показатель СОЭ или сывороточной концентрации СРБ в 2 раза выше нормы;
- оценка активности болезни врачом по ВАШ 7 из 10 баллов;
- оценка общего состояния пациентом или родителем по ВАШ 4 из 10 баллов.

Поражение глаз при ЮА – увеит (15-20% случаев)

Классификация увеитов

По локализации:

- передний увеит (ирит, передний циклит, иридоциклит) — воспаление радужной оболочки и (или) цилиарного тела;
- периферический увеит (задний циклит) с вовлечением цилиарного тела, периферических отделов собственно сосудистой оболочки;
- задний увеит (хориоидит, хориоретинит) — воспаление собственно сосудистой оболочки;
- панувеит.

В зависимости от течения:

- острый;
- подострый;
- хронический (вялотекущий или рецидивирующий) увеит.

В зависимости от числа пораженных глаз:

- односторонний увеит;
- двусторонний увеит.

Клиническая картина увеита

- Развивается у маленьких девочек с олигоартритом, ранним дебютом полиартрита серонегативного, у пациентов с артритом, ассоциированным с энтезитом и псориазическим артритом.
- Может дебютировать за несколько лет до появления суставного синдрома.
- Чаще протекает по типу подострого или хронического, реже — периферического иридоциклита или панувеита.
- Чаще бывает двусторонним.

Жалобы:

- признаки раздражения глаз и болевой синдром;
- снижение и (или) затуманивание зрения;
- появление плавающих пятен перед глазами.

Диагностические критерии увеита:

- инъекция конъюнктивы;
- изменения эндотелия роговицы (в виде реакции запотелости, отложения на эндотелии форменных элементов);
- образование роговичных преципитатов (агрегаты воспалительных клеток, которые располагаются в нижней половине роговицы, формируя треугольник);
- дистрофия роговицы в виде лентовидной дистрофии с различной степенью кальцификации и утолщения роговицы (классический признак ревматоидного увеита);
- гиперемия и отек радужной оболочки, сглаженность ее рисунка, появление экссудативно-фибринозных отложений, иногда геморрагий;
- формирование перихрусталиковых пленок в области зрачка, задних синехий, связывающих край радужной оболочки с передней поверхностью хрусталика;
- изменение формы зрачка.

Осложнения:

- осложненная катаракта;
- дистрофия роговицы;
- фиброз стекловидного тела;
- вторичная глаукома;
- слепота (у 10 % больных).

Факторы неблагоприятного прогноза:

- снижение остроты зрения;
- гипотония;
- глаукома;
- катаракта;
- дегенеративный отек;
- уплотнение стекловидного тела.

ДИАГНОСТИКА

Дифференциальная диагностика

Юношеский артрит необходимо дифференцировать со следующими заболеваниями:

- острая ревматическая лихорадка,
- реактивные артриты (после перенесенных инфекций — иерсиниоз, шигеллез, сальмонеллез, хламидиоз, токсоплазмоз, токсокароз),

- септический артрит,
- системная красная волчанка,
- системная склеродермия,
- ювенильный дерматополимиозит,
- геморрагический васкулит (болезнь Шёнляйна-Геноха),
- хронический неспецифический язвенный колит, болезнь Крона,
- туберкулез,
- болезнь Лайма (системный клещевой боррелиоз),
- вирусные артриты (герпетическая, цитомегаловирусная инфекция, гепатит В и С),
- гипертрофическая остеоартропатия (синдром Мари-Бамбергера),
- гемофилия,
- лейкозы, неопластические процессы, нейробластома, саркома, остеодная остеома,
- доброкачественный и злокачественные опухоли суставов и мягких тканей,
- гипотиреоз,
- аутовоспалительный синдромы.

План обследования пациента с подозрением на ювенильный артрит

- Клинический анализ крови.
- Исследование коагуляционного гемостаза (при наличии системных проявлений).
- Коагулограмма (при наличии системных проявлений).
- Анализ мочи клинический, микроскопическое исследование осадка мочи, определение белка в моче.
- Анализ крови биохимический (сывороточная концентрация общего белка, альбумина, общего билирубина (прямая, непрямая фракции), креатинина, мочевины, мочевой кислоты, трансаминаз, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), креатинфосфокиназы (КФК), амилазы, электролитов, триглицеридов, ферритина).
- Прокальцитонин тест (при наличии системных проявлений).
- Иммунологический анализ крови (определение сывороточной концентрации иммуноглобулинов (Ig) G, A, M, С-реактивный белок, ревматоидный фактор, антистрептолизин О, антинуклеарный фактор, антитела к двуспиральной ДНК, антитела к циклическому цитрулиновому пептиду (ССР), антитела к кардиолипинам, В2 гликопротеину, комплемент).
- Иммунофенотип лимфоцитов (для исключения иммунодефицитного состояния).
- Молекулярно-генетическое исследование крови (при наличии системных проявлений) — для исключения аутовоспалительных синдромов (FMF, TRAPS, MKD, FCAS, MWS, CINCA, PAPA).
- Квантифероновый тест.
- Кожная проба с туберкулином (реакция Манту, Диаскинтест).
- Определение антител классов А, М, G к сальмонелле кишечной (*Salmonella enterica*), иерсинии энтероколитика (*Yersinia enterocolitica*), иерсинии псевдотуберкулеза (*Y. pseudotuberculosis*), бруцелле, шигелле Флекснера, Зонне, Ньюкасл, хламидиям (*Chlamydia trachomatis*, *Chlamydophila psittaci*, *C. pneumoniae*), микоплазме (*Mycoplasmae pneumoniae*) в крови.
- Определение антител классов М, G к цитомегаловирусу (*Cytomegalovirus*) в крови.
- Определение в сыворотке крови антител к *Borrelia burgdorferi* класса М и G методом непрямой иммунофлюоресценции.
- Серологическое исследование крови на вирусы гепатитов В, С, герпеса I и II типа.
- Молекулярно-биологическое исследование крови, слюны, мочи на вирусы.
- Молекулярно-биологическое исследование крови, синовиальной жидкости, эпителиальных клеток уретры и конъюнктивы на хламидии.
- Молекулярно-биологическое исследование крови на токсоплазмы (*Toxoplasma gondii*).
- Молекулярно-биологическое исследование крови на цитомегаловирус (*Cytomegalovirus*).

- Бактериологическое исследование слизи с миндалин и задней стенки глотки на аэробные и факультативноанаэробные микроорганизмы.
- Микробиологическое исследование крови и мочи.
- Исследование кала на кальпротектин:
 - всем пациентам с системными проявлениями;
 - пациентам без системных проявлений — при наличии наследственной предрасположенности, признаков поражения желудочно-кишечного тракта, выраженной анемии, высоких лабораторных показателей активности (СОЭ, СРБ), не соответствующих тяжести суставного синдрома).
- Комплексное ультразвуковое исследование (УЗИ) внутренних органов, включая УЗИ органов брюшной полости, почек, лимфатических узлов.
- Эхокардиография.
- Электрокардиография (ЭКГ).
- Компьютерная томография (КТ) органов грудной полости (с внутривенным болюсным контрастированием по показаниям).
- Компьютерная томография органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза (с внутривенным болюсным контрастированием по показаниям).
- Магнитно-резонансная томография (МРТ) с внутривенным болюсным контрастированием органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза, головного мозга (по показаниям).
- Эзофагогастродуоденоскопия, биопсия желудка и двенадцатиперстной кишки с помощью эндоскопии.
- Исследование материала желудка на наличие геликобактер пилори (*Helicobacter pylori*).
- Толстокишечная эндоскопия, видеоэндоскопия, биопсия прямой кишки с помощью видеоэндоскопических технологий, гистологическое исследование препарата слизистой оболочки различных отделов толстой кишки:
 - пациентам с системными проявлениями при подозрении на воспалительные заболевания кишечника;
 - пациентам без системных проявлений — при положительном кальпротектине, наличии наследственной предрасположенности, признаков поражения желудочно-кишечного тракта, выраженной анемии, высоких лабораторных показателей активности (СОЭ, СРБ), не соответствующих тяжести суставного синдрома.
- Пункция костного мозга, цитологическое исследование мазка костного мозга, гистологическое и цитохимическое исследование препарата костного мозга, подсчет формулы костного мозга:
 - всем пациентам с системными проявлениями;
 - пациентам без системных проявлений — при тяжелом общем состоянии, не соответствующем тяжести суставного синдрома.
- Биопсия лимфатического узла (периферического, по показаниям — внутрибрюшного, внутригрудного), цитологическое и гистологическое исследование препарата тканей лимфоузла:
 - всем пациентам с системными проявлениями и выраженной лимфаденопатией;
 - пациентам без системных проявлений — при наличии выраженной лимфаденопатии и тяжелом общем состоянии, не соответствующем тяжести суставного синдрома.
- Рентгенография пораженных суставов.
- Компьютерная томография пораженных суставов, в том числе крестцово-подвздошных сочленений (у пациентов с подозрением на артрит, ассоциированный с энтезитом, и сакроилеит).
- Ультразвуковое исследование пораженных суставов.
- Магнитно-резонансная томография пораженных суставов, в том числе крестцово-подвздошных сочленений (у пациентов с подозрением на артрит, ассоциированный с энтезитом, и сакроилеит), при длительности болезни менее 6 мес.

- Рентгеноденситометрия поясничного отдела позвоночника пациентам, получающим глюкокортикоидную терапию.
- Сцинтиграфия костей при наличии деструкции в суставах и костях скелета, не типичных для ЮА.
- Трепанобиопсия (при необходимости — открытая) при наличии деструкции в суставах и костях скелета, не типичных для ЮА.
- Артроцентез — как с диагностической, так и с лечебной целью; выполняется только на воспаленных суставах.
- Артроскопия — только при наличии строгих показаний: в случае затруднения диагностики, при рецидивирующем гемартрозе (после исключения заболеваний крови).

Консультации других специалистов

- Окулист и проведение биомикроскопии глаз.
- Эндокринолог (синдром Кушинга, нарушение роста).
- Отоларинголог.
- Стоматолог, ортодонт (при наличии показаний).
- Фтизиатр (положительная реакция Манту, лимфаденопатия).
- Гематолог, онколог (лимфаденопатия, оссалгии и/или упорные артралгии, и/или тяжелое общее состояние, и/или гематологические нарушения).
- Ортопед-травматолог.
- Генетик (множественные малые аномалии развития, синдром дисплазии соединительной ткани).
- Иммунолог (при подозрении на иммунодефицитное состояние).

Общая оценка врачом текущей активности заболевания

Оценка текущей активности заболевания проводится по 100 мм визуальной аналоговой шкале (ВАШ), где 0 мм соответствует отсутствию активности, 100 мм – очень тяжелому состоянию пациента.

СНАQ (Childhood Health Assessment Questionnaire)

Оценка индекса функциональной недостаточности (ФН) проводится с помощью родительской версии специального опросника СНАQ (the Childhood Health Assessment Questionnaire). Минимальное значение индекса функциональной недостаточности – «0», максимальное – «3». Чем меньше значение, тем лучше функциональная способность пациента.

Рентгенологическое исследование суставов

Стадии анатомических изменений (по Штейнброккеру)

- I стадия — эпифизарный остеопороз.
- II стадия — эпифизарный остеопороз, разволокнение хряща, сужение суставной щели, единичные эрозии.
- III стадия — деструкция хряща и кости, формирование костно-хрящевых эрозий, подвывихи в суставах.
- IV стадия — критерии III стадии + фиброзный или костный анкилоз.

Определение функциональной активности.

Следует определить функциональный класс больного (по Штейнброккеру):

- I класс – функциональная способность суставов сохранена.
- II класс – ограничение функциональной способности суставов без ограничения способности к самообслуживанию.
- III класс – ограничение функциональной способности суставов сопровождается ограничением способности к самообслуживанию.
- IV класс – ребенок себя не обслуживает, нуждается в посторонней помощи, костылях и других приспособлениях.

Критерии оценки эффективности противоревматической терапии у пациентов с ЮА

Эффективность терапии ювенильного артрита оценивается по **педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКРпеди)**.

Для оценки эффекта по критериям АКРпеди используются следующие показатели:

- число суставов с признаками активного воспаления;
- число суставов с ограничением функции;
- СОЭ или сывороточная концентрация С-реактивного белка;
- общая оценка врачом активности болезни (с помощью 100-мм визуальной аналоговой шкалы — ВАШ);
- оценка пациентом или его родителем общего самочувствия (с помощью ВАШ);
- оценка функциональной способности с помощью опросника СНАQ.

Показатели АКРпеди 30, 50 и 70 определяются как улучшение, соответственно, на 30, 50 или 70 % по сравнению с исходным значением не менее, чем 3 из 6 показателей при возможном ухудшении на 30 % не более чем 1 показателя.

Неэффективность препарата констатируется в случае отсутствия 30 % улучшения по педиатрическим критериям АКР в течение 3 месяцев.

Критерии ремиссии (С. Wallace et al., 2011)

- Отсутствие суставов с активным артритом;
- отсутствие лихорадки, сыпи, серозита, спленомегалии или генерализованной лимфаденопатии, типичных для ювенильного артрита;
- отсутствие активного увеита;
- нормальный показатель СОЭ и (или) СРБ;
- отсутствие активности болезни по общей оценке врача (по ВАШ);
- утренняя скованность меньше 15 минут.

Чтобы констатировать отсутствие активности болезни (неактивная фаза болезни), пациент должен удовлетворять всем перечисленным критериям.

Фармакологическая клиническая ремиссия устанавливается в случае, если болезнь находится в неактивном состоянии на фоне лекарственной терапии в течение 6 мес подряд.

Нефармакологическая клиническая ремиссия устанавливается в случае, если болезнь находится в неактивном состоянии в течение 12 месяцев подряд без противоревматических препаратов.

Показатель «Продолжительность ремиссии» выражается в месяцах, прошедших с момента наступления неактивной фазы болезни.

ПРИМЕРЫ ДИАГНОЗОВ

По результатам обследования диагноз ювенильный артрит устанавливается на основании следующих критериев:

- начало заболевания до 16-летнего возраста;
- поражение одного или более суставов, характеризующееся припухлостью/выпотом, либо наличие как минимум 2 из следующих признаков: ограничение функции, болезненность при пальпации, повышение местной температуры;
- длительность суставных изменений от 6 недель до 3 месяцев;
- исключение всех других ревматических и неревматических заболеваний.

1 пример: Юношеский артрит с системным началом (Системный ювенильный идиопатический артрит), низкая активность, рентгенологическая стадия 2, функциональный класс 1.

2 пример: Ювенильный ревматоидный артрит, серопозитивный (Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит, серопозитивный), высокая активность, рентгенологическая стадия 3, функциональный класс 2.

ЛЕЧЕНИЕ

В СТАЦИОНАРНЫХ УСЛОВИЯХ

- Детям с высокой и средней степенью активности болезни специализированная медицинская помощь оказывается в условиях круглосуточного стационара.

- Детям с низкой степенью активности и ремиссией болезни специализированная медицинская помощь оказывается в условиях круглосуточного и дневного стационара.

ЮВЕНИЛЬНЫЙ АРТРИТ С СИСТЕМНЫМ НАЧАЛОМ (СИСТЕМНЫЙ ЮВЕНИЛЬНЫЙ ИДИОПАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ; ILAR)

- **Нестероидные противовоспалительные препараты:**

- при низкой активности болезни и отсутствии факторов неблагоприятного прогноза;

- всем пациентам на этапе обследования при наличии лихорадки и болевого синдрома;

- монотерапия не более 1 мес у всех пациентов вне зависимости от активности болезни и наличия факторов неблагоприятного прогноза (уровень D):

- _ диклофенак натрия (M01AB) 2–3 мг/кг/сутки, или

- _ нимесулид (M01AX) 3–5 мг/кг/сутки, или

- _ мелоксикам (M01AC) 7,5–15 мг/сутки.

- **Глюкокортикоиды (ГК) (H02AB):**

- не назначаются (перорально, внутривенно, внутрисуставно) на этапе обследования, до установления диагноза «Системный артрит» и исключения гемобластоза, лимфопролиферативного заболевания или солидной опухоли, до проведения:

- _ биопсии костного мозга;

- _ трепанобиопсии (по показаниям — открытой);

- _ биопсии лимфатического узла (периферического и/или внутрибрюшного — по показаниям);

- _ КТ органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза, забрюшинного пространства, позвоночника (с внутривенным болюсным контрастированием — по показаниям);

- _ МРТ брюшной полости, малого таза, забрюшинного пространства, головного мозга (с внутривенным болюсным контрастированием — по показаниям);

- _ радиоизотопное сканирование скелета (при подозрении на костные метастазы);

- назначаются после исключения онкологической патологии при опасных для жизни системных проявлениях (кардит, пневмонит, васкулит) — пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 10–30 мг/кг/введение в течение 3, при необходимости — 5 дней подряд (уровень D).

- **Иммунодепрессанты и генно-инженерные биологические препараты:**

- не назначаются на этапе обследования, до установления диагноза «Системный артрит» и исключения гемобластоза, лимфопролиферативного заболевания или солидной опухоли (обследование см. выше)

- **При отсутствии стойкого суставного синдрома на ранних стадиях болезни:**

- тоцилизумаб (L04AC) 8 мг/кг/введение — у детей с массой тела 30 кг; 12 мг/кг/введение — у детей с массой тела < 30 кг внутривенно 1 раз в 2 недели (уровень B).

- **При наличии стойкого суставного синдрома и /на ранних/поздних стадиях болезни:**

- тоцилизумаб по 8 мг/кг/введение — у детей с массой тела 30 кг, по 12 мг/кг/введение — у детей с массой тела < 30 кг внутривенно 1 раз в 2 недели + метотрексат 15–25 мг/м²/введение 1 раз в неделю внутримышечно. Предпочтительнее применять раствор для инъекций в градуированных шприцах (уровень B).

- **При неэффективности тоцилизумаба (в течение 3 мес — наличие системных проявлений, суставов с активным артритом и высоких лабораторных показателей активности):**

— ритуксимаб (L01XC) 375 мг/м²/введение внутривенно 1 раз в неделю в течение 4 последовательных недель + метотрексат 15–25 мг/м²/введение 1 раз в неделю внутримышечно:

_ после получения информированного согласия родителей и пациентов в возрасте старше 14 лет, согласия Локального этического и Формулярного комитетов в условиях специализированного ревматологического стационара федерального уровня;

_ за 30–60 мин до каждой инфузии — премедикация глюкокортикоидами (метилпреднизолон в дозе 100 мг внутривенно), анальгетиками и антигистаминными препаратами (парацетамол и дифенгидрамин).

- **В случае ремиссии системных проявлений в течение года и рецидивирующем артрите на фоне лечения тоцилизумабом или ритуксимабом – ингибиторы ФНО α (уровень D):**

— тоцилизумаб, ритуксимаб отменить

— адалимумаб (L04AB), для детей с 13 до 17 лет 40 мг 1 раз в 2 недели, для детей с 4 до 12 лет препарат назначают в дозе 24 мг/м² площади поверхности тела, при этом максимальная доза составляет 40 мг, или

— этанерцепт (L04AB) 0,4 мг/кг/введение подкожно 2 раза в неделю.

- **При неэффективности всех вышеперечисленных препаратов:**

— ГК перорально 0,2–0,5 мг/кг/сутки в сочетании с перечисленными выше методами лечения.

- **Внутрисуставное введение глюкокортикоидов:**

— в США и странах Евросоюза для внутрисуставного введения рекомендован триамцинолона гексацетонид (уровень А) не чаще 1 раза в 4 месяц (уровень В);

— препараты бетаметазона и метилпреднизолона в США и странах Евросоюза для внутрисуставного введения не применяются вследствие быстрого развития гормонозависимости и классических побочных эффектов глюкокортикоидных гормонов;

— в Российской Федерации триамцинолона гексацетонид не зарегистрирован;

— от введения бетаметазона целесообразно воздержаться. Введение показано в случае очень выраженного болевого синдрома не чаще 1 раза в 6 месяцев (в связи с длительным подавляющим воздействием бетаметазона на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему).

- **Симптоматическая терапия.**

ГЕМОФАГОЦИТАРНЫЙ СИНДРОМ

- **Глюкокортикоиды:**

— пульс-терапия метилпреднизолоном 10–30 мг/кг/введение, или

— дексаметазон 10–20 мг/м²/сутки в течение 3–5 последовательных дней + преднизолон для перорального приема 1–1,5 мг/кг/сутки.

- **В случае воспалительного ответа, бактериальной инфекции, сопровождающихся сомнительным (0,5–2 нг/мл) или положительным (> 2 нг/мл) значением прокальцитонинового теста даже без очага инфекции, подтвержденной бактериологическим и/или серологическим методом:**

— антибактериальные препараты (аминогликозид 3 или 4-го поколения, цефалоспорины 3 или 4-го поколения, карбапенемы и др.);

— иммуноглобулин нормальный человеческий, стандартный и содержащий иммуноглобулины классов G, A и M по 0,5–2,0 г/кг/курс.

- **В случае синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания:**

- гепарин 100–150 ЕД/кг/сутки внутривенно (круглосуточно) или подкожно 4 раза в сутки под контролем значений активированного частичного тромбопластинового времени, или
- надропарин кальция в дозе 200–300 анти-Ха ЕД/кг/сутки подкожно 2 раза в сутки под контролем анти-Ха-факторной активности сыворотки (0,4–0,6 МЕ/мл) в течение 21–24 суток, далее — варфарин под контролем международного нормализованного отношения МНО (2–3);
- ингибиторы фибринолиза (в случае активации фибринолиза); транексамовая кислота 15 мг/кг/сутки внутривенно каждые 6–8 ч со скоростью 1 мл в мин;
- свежезамороженная плазма (по показаниям);
- эритроцитная взвесь с удаленным лейкоцитарным слоем (по показаниям);
- тромбоконцентрат (по показаниям).
- **Симптоматическая терапия (дезинтоксикационная, кардиотропная и др.).**

ЮНОШЕСКИЙ ПОЛИАРТРИТ (ПОЛИАРТИКУЛЯРНЫЙ ЮВЕНИЛЬНЫЙ ИДИОПАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ СЕРОНЕГАТИВНЫЙ, СЕРОПОЗИТИВНЫЙ; ОЛИГОАРТИКУЛЯРНЫЙ РАСПРОСТРАНЕННЫЙ ПСОРИАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ; АРТРИТ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С ЭНТЕЗИТОМ [ПО КЛАССИФИКАЦИИ ILAR])

- **Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)** (в виде монотерапии не более 2 месяцев) (см. выше, уровень С):
- **Внутрисуставное введение глюкокортикоидов (см. выше):**
- **Иммуносупрессивная и генно-инженерная биологическая терапия.**
- **Метотрексат (L01BA):**
 - в дозе 15–25 мг/м²/нед подкожно или внутримышечно сразу после верификации диагноза:
 - _ при высокой активности болезни вне зависимости от наличия факторов неблагоприятного прогноза (уровень С);
 - _ при средней активности болезни и наличии факторов неблагоприятного прогноза (уровень В);
 - в дозе 15–25 мг/м²/нед подкожно или внутримышечно через 1 мес лечения НПВП:
 - _ при низкой активности болезни и наличии факторов неблагоприятного прогноза (уровень В);
 - в дозе 15–25 мг/м²/нед подкожно или внутримышечно через 1–2 мес лечения НПВП:
 - _ при средней активности болезни и отсутствии факторов неблагоприятного прогноза (уровень В).
- **Лефлуномид*** в дозе 0,6 мг/кг/сутки, не выше 20 мг:
 - при высокой активности болезни и отсутствии факторов неблагоприятного прогноза (уровень В);
 - при средней активности болезни и наличии факторов неблагоприятного прогноза (уровень В).
- **При непереносимости и/или неэффективности метотрексата или лефлуномида через 3 мес:**
 - при высокой или средней активности болезни вне зависимости от наличия факторов неблагоприятного прогноза ингибиторы ФНО α (уровень В):
 - _ ингибиторы ФНО (см. выше), или
 - _ абатацепт (L04AA24) по 10 мг/кг/введение внутривенно по схеме 0, 2, 4-я нед, далее каждые 4 нед в комбинации с метотрексатом (предпочтительнее при серопозитивном ЮРА).
- **При неэффективности метотрексата или лефлуномида в течение 6 месяцев**

- при низкой активности вне зависимости от наличия факторов неблагоприятного прогноза ингибиторы ФНО α (см выше, уровень В).
- **Переключение на второй ингибитор ФНО α :**
 - неэффективность первого ингибитора ФНО α в течение 4 мес:
 - _ высокая или средняя степень активности болезни вне зависимости от наличия факторов неблагоприятного прогноза (уровень С);
 - неэффективность абатацепта в течение 4 мес (если был назначен в качестве первого генно-инженерного биологического препарата):
 - _ высокая активность болезни и наличие факторов неблагоприятного прогноза (уровень D);
 - неэффективность абатацепта в течение 6 мес:
 - _ высокая или средняя активность болезни вне зависимости от наличия факторов неблагоприятного прогноза (уровень D).
- **Абатацепт** в дозе 10 мг/кг/введение внутривенно по схеме 0, 2, 4-я нед, далее каждые 4 нед в комбинации с метотрексатом:
 - при неэффективности ингибитора ФНО α в течение 4 мес:
 - _ высокая активность болезни вне зависимости от наличия факторов неблагоприятного прогноза, или средняя активность при наличии факторов неблагоприятного прогноза (уровень В)
 - при неэффективности двух последовательно назначенных ингибиторов ФНО α :
 - _ при средней или высокой активности болезни вне зависимости от наличия факторов неблагоприятного прогноза (уровень В), или
 - _ низкой активности болезни и наличии факторов неблагоприятного прогноза (уровень В).
- **Глюкокортикоиды перорально:**
 - при неэффективности всех перечисленных выше противоревматических препаратов в дозе не более 0,25 мг/кг/сутки в сочетании с перечисленными выше методами лечения.

ПАУЦИАРТИКУЛЯРНЫЙ ЮНОШЕСКИЙ АРТРИТ (ЮВЕНИЛЬНЫЙ ОЛИГОАРТИКУЛЯРНЫЙ ИДИОПАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ; ПЕРСИСТИРУЮЩИЙ ПСОРИАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ; АРТРИТ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С ЭНТЕЗИТОМ [ПО КЛАССИФИКАЦИИ ILAR])

- **Нестероидные противовоспалительные препараты** (в виде монотерапии, без внутрисуставных инъекций ГК):
 - Монотерапия (без внутрисуставных инъекций ГК) (см. выше, уровень В):
 - _ при низкой активности болезни,
 - _ при отсутствии контрактур в суставах,
 - _ при отсутствии факторов неблагоприятного прогноза:
 - При активном артрите вне зависимости от факторов неблагоприятного прогноза длительность монотерапии НПВП не более 2 месяцев.
- **Внутрисуставное введение глюкокортикоидов (см. выше):**
- **Иммуносупрессивная и генно-инженерная биологическая терапия:**
- **Метотрексат** по 10–15 мг/м² в неделю подкожно или внутримышечно.
 - _ Назначение сразу после установления диагноза без предшествующей терапии (НПВП, ГК внутрисуставно) (уровень С):
 - _ при высокой активности болезни, при наличии факторов неблагоприятного прогноза.
 - _ Назначение сразу после внутрисуставного введения ГК (уровень С):
 - _ при высокой активности болезни и отсутствии факторов неблагоприятного прогноза;

- _ при средней активности болезни и наличии факторов неблагоприятного прогноза.
- _ Назначение после повторных внутрисуставных инъекций ГК (уровень С):
 - _ при средней активности болезни при отсутствии факторов неблагоприятного прогноза, при низкой активности болезни и наличии факторов неблагоприятного прогноза.
- **Ингибиторы ФНО α**
 - _ у пациентов с артритом, ассоциированным с энтезитом, лечившихся сульфасалазином и внутрисуставными инъекциями ГК
 - _ при средней или высокой активности болезни вне зависимости от наличия факторов неблагоприятного прогноза (уровень С)
- **При неэффективности метотрексата через 3 месяца** (отсутствие 30% улучшения по критериям Американской коллегии ревматологов [АКРпеди], при необходимости — раньше) и/или его непереносимости — ингибиторы ФНО α :
 - при высокой или средней активности болезни и наличии факторов неблагоприятного прогноза (см выше, уровень С):
- **Переключение на другой ГИБП**
- При неэффективности первого ингибитора ФНО α в течение 4 мес (недостижение стадии неактивной болезни, при необходимости — раньше) и/или его непереносимости — второй ингибитор ФНО α или абатацепт (см. выше).
- При неэффективности второго ингибитора ФНО α в течение 3 месяцев (недостижение стадии неактивной болезни, при необходимости — раньше) и/или его непереносимости — абатацепт (см выше).
- При неэффективности абатацепта в качестве второго генно-инженерного биологического препарата (недостижение стадии неактивной болезни в течение 4–6 мес, при необходимости — раньше) и/или его непереносимости – ингибиторы ФНО α (см. выше).

УВЕИТ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С ЮА

Ювенильный идиопатический олигоартрит (персистирующий, распространившийся); полиартрит серонегативный; артрит ассоциированный с энтезитом; псориатический артрит; [по классификации ILAR]

Пациент с увеитом должен наблюдаться у офтальмолога и ревматолога — местное лечение увеита (проводится офтальмологом).

Лечение

При остром течении увеита:

- форсаж с дексаметазонсодержащими каплями (уровень А): по 1 капле 6 раз в день с постепенным снижением дозы (по 1 капле 1 раз в 2 неделю) + НПВП-содержащие капли (диклофенак, индометацин) по 1–2 капле 4–6 раз в день с постепенным снижением дозы (по 1 капле 1 раз в 2 недели) до полной отмены. Цель — неактивный увеит.

При подостром и вялотекущем течении увеита (уровень В)

Местная терапия

- инстилляций дексаметазона по 1 капле 2–3 раза в день с постепенным снижением дозы (по 1 капле 1 раз в 2 недели) до полной отмены + инстилляций НПВП-содержащих капель: по 1 капле 2–3 раза в день с постепенным снижением дозы (по 1 капле 1 раз в 2 недели) до полной отмены. Цель — неактивный увеит (уровень В).
- **При неэффективности и при тяжелом пануевите:**
 - парабульбарные инъекции бетаметазона (по 0,5 мл) 1 раз в 10–14 дней (уровень D):
 - _ осложнения парабульбарных инъекций (повреждения глазного яблока (птоз, периокулярный фиброз, фиброз периокулярных мышц, субатрофия ткани клетчатки в орбите, энофтальм);

— мидриатики короткого действия для профилактики и лечения иридохрусталиковых синехий;
— мидриацил-содержащие капли: по 1–2 капли 2 раза в день в течение 1 мес. При необходимости курс может быть продлен до 2 месяцев;
— при наличии дистрофических изменений — препараты, улучшающие трофику роговицы:

— таурин по 1–2 капли 2 раза в день;

— декспантенол (мазь закладывают 1 раз в день под веко, на ночь) курсами по 2 месяца, затем 2 мес перерыв, затем повторный курс — 2 месяца.

• **При неэффективности (недостижение ремиссии увеита через 3 мес, при необходимости — раньше):**

— метотрексат 10–15 мг/м²/недели подкожно или внутримышечно (уровень D).

• **При неэффективности (недостижение ремиссии увеита через 3 мес, при необходимости — раньше) или увеличении степени активности при снижении дозы местных ГК до 3 капель (или появлении новых признаков воспаления или непереносимости):**

— адалимумаб 40 мг или 24 мг/м² 1 раз в 2 недели в сочетании с метотрексатом или монотерапия (уровень D), или

— инфликсимаб 3–10 мг/кг/введение по схеме 1 раз в 4–8 нед (уровень C), или

— циклоспорин (L04AD) в дозе 3 мг/кг/сутки (уровень D).

• **При неэффективности (недостижение ремиссии увеита через 3 мес, при необходимости раньше) и/или непереносимости:**

— абатацепт 10 мг/кг/введение внутривенно по схеме: 0, 2, 4-я неделя, далее каждые 4 недели в комбинации с метотрексатом (уровень D).

• **При неэффективности всех вышеперечисленных лекарственных препаратов:**

— ГК перорально в дозе не более 0,25 мг/кг в сутки в сочетании с перечисленными выше методами лечения (уровень D).

• **При панuveите:**

— метотрексат 15 мг/м²/нед подкожно (или внутримышечно) + адалимумаб 40 мг или 24 мг/м²/введение подкожно 1 раз в 2 нед (уровень D).

• **При неэффективности (недостижение ремиссии увеита через 3 месяца, при необходимости раньше):**

— абатацепт (см. выше, уровень D).

• **При активном увеите без суставного синдрома:**

— метотрексат в дозе 15 мг/м²/нед подкожно или внутримышечно (уровень D);

— местное лечение увеита (см. выше) (уровень B).

• **При неэффективности (недостижение ремиссии увеита через 3 месяца) — адалимумаб (см выше, уровень D).**

• **При неэффективности (недостижение ремиссии увеита через 3 месяца) — абатацепт (см выше, уровень D).**

• **Глюкокортикоиды перорально:**

— при неэффективности всех вышеперечисленных противоревматических препаратов — в дозе не более 0,25 мг/кг/сутки в сочетании с перечисленными выше методами лечения (уровень D).

АРТРИТ С ПОДТВЕРЖДЕННЫМ САКРОИЛЕИТОМ

• **Нестероидные противовоспалительные препараты (в виде монотерапии, без внутрисуставных инъекций ГК) (уровень C):**

— Монотерапия (без внутрисуставных инъекций ГК) (см. выше):

— при низкой активности болезни,

— при отсутствии контрактур в суставах,

— при отсутствии факторов неблагоприятного прогноза:

— При активном артрите вне зависимости от факторов неблагоприятного прогноза длительность монотерапии НПВП не более 2 месяцев.

- **Внутрисуставное введение глюкокортикоидов (см. выше):**
- **Иммуносупрессивная и генно-инженерная биологическая терапия:**
- Сульфасалазин (A07EC01) 25–50 мг/кг/сутки, в 2 приема:
 - _ при неэффективности НПВП;
 - _ после первой внутрисуставной инъекции глюкокортикоидов;
 - _ при средней или высокой активности болезни вне зависимости от наличия факторов неблагоприятного прогноза.
- **При неэффективности сульфасалазина через 3 месяца (отсутствие 30% улучшения по критериям АКРпеди, при необходимости — раньше):**
 - метотрексат 10–15 мг/м²/нед внутримышечно или подкожно.
- **При неэффективности метотрексата через 3 мес (отсутствие 30% улучшения по критериям АКРпеди, при необходимости — раньше) и/или его непереносимости — ингибиторы ФНО α (см. выше, уровень С):**
 - при высокой степени активности вне зависимости от наличия факторов неблагоприятного прогноза;
 - при средней степени активности болезни и наличии факторов неблагоприятного прогноза:
- **При неэффективности метотрексата через 6 месяцев (отсутствие 30% улучшения по критериям АКРпеди, при необходимости — раньше) ингибиторы ФНО α (см. выше, уровень С):**
 - при средней степени активности болезни и отсутствии факторов неблагоприятного прогноза:
- **При неэффективности сульфасалазина через 3 месяца (отсутствие 30% улучшения по критериям АКРпеди, при необходимости — раньше) ингибиторы ФНО α (см. выше, уровень С):**
 - при высокой степени активности вне зависимости от наличия факторов неблагоприятного прогноза;
 - при средней степени активности болезни вне зависимости от наличия факторов неблагоприятного прогноза:
- **При неэффективности сульфасалазина через 6 месяцев (отсутствие 30% улучшения по критериям АКРпеди, при необходимости — раньше) ингибиторы ФНО α (см. выше, уровень С):**
 - при низкой степени активности болезни и наличии факторов неблагоприятного прогноза:
- **При неэффективности первого ингибитора ФНО α в течение 4 месяцев (недостижение стадии неактивной болезни, при необходимости — раньше) и/или его непереносимости — второй ингибитор ФНО α (см. выше, уровень В):**

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Ведение пациента, получающего тоцилизумаб

- **При острой или обострении хронической инфекции:**
 - инфузии тоцилизумаба не проводятся;
 - проведение инфузии не ранее чем через неделю после выздоровления.
- **Перед проведением инфузии тоцилизумаба:**
 - клинический анализ крови:
 - _ при снижении числа лейкоцитов и нейтрофилов инфузию тоцилизумаба отложить до нормализации показателей;
 - биохимический анализ крови:

- при повышении сывороточного уровня аминотрансфераз — инфузию отложить до нормализации показателей.
- **На следующий день после инфузии тоцилизумаба:**
 - контроль клинического анализа крови:
 - при снижении абсолютного числа нейтрофилов менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$ — рекомбинантный человеческий гранулоцитарный колониестимулирующий фактор 5–10 мкг/кг/введение подкожно 3–5 дней, при необходимости дольше — до восстановления числа лейкоцитов и нейтрофилов.
- **В случае инфекции кожных покровов и подкожножировой клетчатки (целлюлит):**
 - наблюдение хирурга;
 - плановое введение тоцилизумаба пропустить;
 - местная терапия;
 - антибактериальные препараты широкого спектра действия (амоксциллин, цефалоспорины 3, 4 поколения внутримышечно или внутривенно).

Ведение пациента, получающего ритуксимаб*

- **Условия для лечения ритуксимабом:**
 - осуществляется в специализированном лечебном учреждении, имеющем опыт ведения больных в состоянии выраженной иммуносупрессии;
 - наличие лабораторных и диагностических подразделений для своевременной диагностики состояний, связанных с развитием нежелательных явлений на фоне терапии ритуксимабом, а также отделения реанимации и интенсивной терапии.
- **При назначении ритуксимаба:**
 - ко-тримоксазол + триметоприм перорально в профилактической дозе 5 мг/кг/сутки постоянно, на время лечения ритуксимабом, а также в течение года после его отмены. Цель — профилактика пневмоцистной инфекции.
- **В случае катаральных явлений, лихорадки и «подкашливания»:**
 - плановое введение ритуксимаба пропустить;
 - компьютерная томография легких для исключения интерстициальной пневмонии;
 - серологическое исследование крови с целью определения антител к пневмоцистам, хламидиям, микоплазмам, вирусу простого герпеса, цитомегаловирусу (ЦМВ), вирусу Эпштейна–Барр;
 - исследование аспирата, мокроты (при ее наличии) для определения антигенов, хламидий, микоплазм, пневмоцист;
 - исследование слюны и мочи, крови методом полимеразной цепной реакции для выявления активной репликации вирусов простого герпеса, ЦМВ, Эпштейна–Барр).
- **В случае интерстициальной пневмонии по данным КТ (еще до получения результатов лабораторных исследований):**
 - ко-тримоксазол + триметоприм 15 мг/кг/сутки внутривенно (по триметоприму) в течение 14–21 дня;
 - кларитромицин 15 мг/кг/сутки внутривенно в течение 14–21 дня;
 - цефтриаксон 50–100 мг/кг/сутки в течение 14 дней.
- **В случае активной герпетической, цитомегаловирусной, Эпштейна–Барр вирусной инфекции:**
 - ацикловир 5–10 мг/кг/введение внутривенно каждые 8 часов, или ганцикловир 5 мг/кг/введение внутривенно каждые 12 часов в течение 14–21 дня;
 - человеческий нормальный внутривенный иммуноглобулин, содержащий IgG 0,2–0,5 г/кг/курс.
- **В случае тотального снижения сывороточного уровня всех иммуноглобулинов:**
 - человеческий нормальный внутривенный иммуноглобулин, содержащий IgA, IgG, IgM 2–8 мл/кг с интервалом 1 месяц; если не достигается достаточный уровень

IgG, или происходит быстрое его понижение, дозу можно увеличить до 16 мл/кг или сократить интервал между введениями.

- **В случае лейкопении и нейтропении с абсолютным числом нейтрофилов менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$:**

- гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (филграстим) 5–10 мкг/кг/сутки 3–5 дней (при необходимости — дольше) подкожно до полной нормализации числа лейкоцитов и нейтрофилов.

- **В случае фебрильной нейтропении (нейтропения, сопровождающаяся лихорадкой):**

- гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (филграстим) 5–10 мкг/кг/сутки подкожно до полной нормализации числа лейкоцитов и нейтрофилов;
- цефтриаксон 50–100 мг/кг/сутки внутривенно до восстановления лейкоцитарной формулы и прекращения лихорадки.

- **В случае сепсиса — антибактериальные препараты широкого спектра действия:**

- цефтриаксон 50–100 мг/кг/сутки + амикацин 15 мг/кг/сутки или нетилмицин 5–7,5 мг/кг/сутки внутривенно.

При неэффективности:

- меропенем 10–20 мг/кг/курс внутривенно;
- цефоперазон + сульбактам 40–80 мг/кг/сутки внутривенно;
- человеческий нормальный внутривенный иммуноглобулин, содержащий IgA, IgM, IgG, 5 мл/кг в течение 3 дней подряд. Необходимость повторного курса зависит от клинического течения болезни.

- **В случае инфекции кожных покровов и подкожножировой клетчатки (целлюлит):**

- наблюдение хирурга;
- местная терапия;
- антибактериальные препараты широкого спектра действия (амоксциллин, цефалоспорины 3-го и 4-го поколения).

- **В случае инфекции мочевыводящих путей:**

- бактериологическое исследование мочи;
- антибактериальные препараты;
- уросептики.

- **При острой или обострении хронической инфекции:**

- инфузии ритуксимаба не проводятся;
- проведение инфузии не ранее чем через неделю после выздоровления.

Ведение пациента, получающего ингибиторы ФНО α и абатацепт

- **При развитии аллергических реакций на инфузии (инъекции) ингибиторов ФНО α :**

- при развитии инфузионных реакций на введение инфликсимаба препарат отменить, переключить на другой ингибитор ФНО α в соответствии с показаниями;
- при развитии системных аллергических реакций на инъекции адалимумаба или этанерцепта препараты отменить, переключить на второй ингибитор ФНО α или абатацепт в соответствии с показаниями;
- при развитии местных инъекционных реакций терапию продолжить под контролем врача-ревматолога.

- **При появлении в сыворотке крови антинуклеарного фактора и/или антител к ДНК:**

- ингибитор ФНО α отменить, назначить абатацепт.

- **При острой или обострении хронической инфекции:**

- инфузии и инъекции ингибиторов ФНО α и абатацепта не проводить;
- начало терапии ингибиторами ФНО α , абатацептом (или возобновление) не ранее чем через неделю после выздоровления;
- максимальная длительность перерыва между инфузиями инфликсимаба 12 нед;

— в случае перерыва более 12 недель инфликсимаб отменить в связи с высоким риском развития анафилактической реакции, переключить на адалимумаб или этанерцепт (по показаниям).

ОБСЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ПОДТВЕРЖДЕННЫМ ДИАГНОЗОМ «ЮВЕНИЛЬНЫЙ АРТРИТ» ЗА ВЕСЬ ПЕРИОД ГОСПИТАЛИЗАЦИИ

Пациенты в стадии активной болезни.

Инициация (или коррекция) лечения иммунодепрессантами и/или генно-инженерными биологическими препаратами

- Оценка активности суставного синдрома и активности болезни по критериям АКР, определение индекса функциональной недостаточности по опроснику CHAQ (оценка качества жизни у детей с ювенильными артритами).
- Клинический анализ крови (лейкоцитарная формула (абсолютное число клеток), число эритроцитов, тромбоцитов, СОЭ) — 1 раз в 10 дней (при необходимости чаще).
- Биохимический анализ крови (активность аминотрансфераз, сывороточная концентрация креатинина, мочевины, билирубина, общего белка, ЛДГ, КФК, калия, натрия, кальция) — 1 раз в 10 дней (при необходимости чаще).
- Иммунологический анализ крови (сывороточная концентрация СРБ, иммуноглобулинов А, М, G, комплемента, антитела к двуспиральной ДНК, АНФ, РФ, антитела к цитрулинированному пептиду) — 2 раза за госпитализацию (при необходимости — чаще).
- Исследование системы гемостаза (при ювенильном артрите с системным началом) — 2 раза за госпитализацию (при необходимости — чаще).
- Клинический анализ мочи — 1 раз в 10 дней.
- Эзофагогастродуоденоскопия с биопсией на *Helicobacter pylori* и морфологической диагностикой для исключения эрозивных, язвенных процессов и гастропатий (по показаниям).
- Компьютерная томография органов грудной клетки (перед назначением любого иммунодепрессанта и/или генно-инженерного биологического препарата).
- ЭКГ — 1 раз за госпитализацию (при необходимости чаще).
- УЗИ органов брюшной полости, почек, сердца — 1 раз за госпитализацию (при необходимости чаще).
- Рентгенденситометрия (по показаниям).
- Рентгенологическое исследование суставов (по показаниям).
- Ультразвуковое исследование суставов (по показаниям).
- Консультация офтальмолога (по показаниям).
- Консультация ортопеда-травматолога, стоматолога, врача лечебной физкультуры, оториноларинголога, фтизиатра и др. (по показаниям).
- **Перед назначением (или сменой) иммунодепрессантов и/или генно-инженерных биологических агентов полное обследование на наличие туберкулеза:**
 - реакция Манту;
 - Диаскинтест;
 - квантифероновый тест;
 - компьютерная томография органов грудной клетки.
- **При выявлении положительных туберкулиновых проб (папула > 5 мм), и/или очага в легких, и/или положительного квантиферонового теста:**
 - консультация фтизиатра;
 - туберкулиновые пробы с разведением для определения активности туберкулезного процесса.
- **При выявлении активного туберкулезного процесса:**
 - наблюдение у фтизиатра;
 - проведение специфической противотуберкулезной химиотерапии;

- назначение ГИБП противопоказано;
- метотрексат отменить;
- у пациентов с системным ЮА при наличии показаний назначение глюкокортикоидных гормонов перорально и/или внутривенно на время проведения специфической химиотерапии;
- решение вопроса о назначении метотрексата и ГИБП после завершения курса специфической химиотерапии и разрешения фтизиатра в специализированном ревматологическом стационаре, имеющем опыт лечения ГИБП;
- пациентам с системным артритом назначение тоцилизумаба (ритуксимаба по показаниям);
- пациентам с олиго- и полиартритом без системных проявлений от назначения ингибиторов ФНО α воздержаться;
- назначение абатацепта под контролем фтизиатра.

• **В случае туберкулезной инфекции без очага:**

- наблюдение у фтизиатра;
- проведение специфической противотуберкулезной химиотерапии в течение 3-х месяцев;
- лечение метотрексатом в стандартных дозах продолжить;
- решение вопроса о назначении ГИБП после завершения курса специфической химиотерапии и разрешения фтизиатра в специализированном ревматологическом стационаре, имеющем опыт лечения ГИБП;
- у пациентов с олиго- и полиартритом без системных проявлений — назначение растворимых рецепторов к ФНО (этанерцепта) или ингибитора ко-стимуляции Т лимфоцитов абатацепта в соответствии с показаниями под контролем фтизиатра.

Пациенты в стадии неактивной болезни, получающие НПВП, ГК, иммунодепрессанты и генно-инженерные биологические препараты

- Анализ эффективности противоревматической терапии по критериям АКРпеди и неактивной болезни по критериям С. Wallace.
- Клинический анализ крови (лейкоцитарная формула (абсолютное число клеток), число эритроцитов, тромбоцитов, СОЭ) — 1 раз в 14 дней (при необходимости чаще).
- Биохимический анализ крови (активность аминотрансфераз, сывороточная концентрация креатинина, мочевины, билирубина, общего белка, ЛДГ, КФК, калия, натрия, кальция) — 1 раз в 14 дней (при необходимости чаще).
- Иммунологический анализ крови (сывороточная концентрация СРБ, иммуноглобулинов А, М, G, комплемента, антитела к двуспиральной ДНК, АНФ, РФ, антитела к цитрулинированному пептиду) — 1 раз за госпитализацию (при необходимости чаще).
- Исследование системы гемостаза (при ювенильном артрите с системным началом) — 1 раз за госпитализацию (при необходимости чаще).
- Клинический анализ мочи — 1 раз в 14 дней.
- Эзофагогастродуоденоскопия с биопсией на *H. Pylori* и морфологической диагностикой — для исключения эрозивных, язвенных процессов и гастропатий (каждые 6 месяцев, при необходимости — чаще).
- Компьютерная томография органов грудной клетки — 1 раз за госпитализацию (каждые 6 месяцев, при необходимости чаще).
- Реакция Манту, Диаскинтест, квантифероновый тест (каждые 6 мес).
- ЭКГ — 1 раз за госпитализацию (при необходимости чаще).
- УЗИ органов брюшной полости, почек, сердца — 1 раза за госпитализацию (при необходимости чаще).
- Рентгенденситометрия — 1 раз за госпитализацию (каждые 6 месяцев, при необходимости чаще).
- Рентгенологическое исследование суставов каждые 6 месяцев (при необходимости чаще).

- Ультразвуковое исследование суставов каждые 6 месяцев (при необходимости чаще).
- Консультация офтальмолога — 1 раз в 3 месяца.
- Консультация ортопеда-травматолога, стоматолога, врача лечебной физкультуры, оториноларинголога, фтизиатра и др. (по показаниям).
- Решение вопроса об эндопротезировании тазобедренных суставов (по показаниям)

В АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ

Ведение пациента, получающего иммунодепрессанты

- Осмотр врачом-ревматологом — 1 раз в месяц.
- Клинический анализ крови (концентрация гемоглобина, число эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ) — 1 раз в 2 недели:
— при снижении числа лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов ниже нормы — иммунодепрессанты отменить на 5–7 дней. После контрольного анализа крови при нормализации показателей — возобновить прием препарата.
- Анализ биохимических показателей (общий белок, белковые фракции, концентрация мочевины, креатинина, билирубина, калия, натрия, ионизированного кальция, трансаминаз, щелочной фосфатазы) — 1 раз в 2 недели:
— при повышении уровня мочевины, креатинина, трансаминаз, билирубина выше нормы — иммунодепрессанты отменить на 5–7 дней. Возобновить прием препарата после восстановления биохимических показателей.
- Анализ иммунологических показателей (концентрация Ig A, M, G; СРБ, РФ, антинуклеарного фактора [АНФ]) — 1 раз в 3 месяца.
- Клинический анализ мочи — 1 раз в 2 недели.
- ЭКГ всем детям 1 раз в 3 месяца.
- УЗИ брюшной полости, сердца, почек — 1 раз в 6 месяцев.
- Плановая госпитализация 2 раза в год для проведения полного обследования и при необходимости — коррекции терапии.
- Внеплановая госпитализация в случае обострения суставных и/или внесуставных проявлений болезни.
- Рентгенологическое исследование (по показаниям КТ), суставов, при необходимости — позвоночника, крестцово-подвздошных сочленений — 1 раз в 6 месяцев.
- При обострении системных проявлений — УЗИ внутренних органов и рентгенография органов грудной клетки, ЭКГ и другие необходимые инструментальные методы обследования (КТ, МРТ) по показаниям.

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТА С ЮА, ПОЛУЧАЮЩЕГО ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ (ГИБП)

Ведение пациента, получающего ингибиторы ФНО α (адалимумаб, инфликсимаб*, этанерцепт) и абатацепт

- Осмотр врачом-ревматологом — 1 раз в месяц.
- Клинический анализ крови (концентрация гемоглобина, число эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ) — 1 раз в 2 недели:
— при снижении числа лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов ниже нормы — пропустить плановое введение препарата;
— консультация в специализированном ревматологическом отделении, инициировавшем терапию ГИБП;
— возобновление введения препарата после восстановления гематологических показателей.

- Анализ биохимических показателей (общий белок, белковые фракции, концентрация мочевины, креатинина, билирубина, калия, натрия, ионизированного кальция, трансаминаз, щелочной фосфатазы) — 1 раз в 2 недели:
 - при повышении уровня мочевины, креатинина, трансаминаз, билирубина выше нормы пропустить введение препарата;
 - консультация в специализированном ревматологическом отделении, инициировавшем терапию ГИБП;
 - возобновление введения препарата после восстановления гематологических показателей.
 - Анализ иммунологических показателей (концентрация Ig A, M, G; СРБ, РФ, АНФ, антитела к двуспиральной ДНК) — 1 раз в 3 месяца.
- Непрерывное профессиональное образование
- Клинический анализ мочи — 1 раз в 2 недели.
 - ЭКГ — 1 раз в 3 месяца.
 - УЗИ брюшной полости, сердца, почек — 1 раз в 6 месяцев.
 - Плановая госпитализация 2 раза в год для проведения полного обследования и при необходимости — коррекции терапии.
 - Внеплановая госпитализация в случае обострения заболевания.
- Ведение пациента, получающего ритуксимаб***
- Осмотр врачом-ревматологом — 1 раз в 14 дней.
 - Клинический анализ крови — 1 раз в 14 дней (гемоглобин, число эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ).
 - В случае лейкопении и нейтропении с абсолютным числом нейтрофилов менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$:
 - консультация в специализированном ревматологическом отделении, инициировавшем терапию ритуксимабом;
 - введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (филграстим) 5×10 мкг/кг массы тела в сутки подкожно в течение 3–5 дней, при необходимости дольше, до полной нормализации числа лейкоцитов и нейтрофилов.
 - В случае фебрильной нейтропении:
 - введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (филграстим) 5–10 мкг/кг массы тела в сутки подкожно в течение 3–5 дней, при необходимости дольше, до полной нормализации числа лейкоцитов и нейтрофилов;
 - назначение антибактериальных препаратов широкого спектра действия для предотвращения развития нейтропенического сепсиса (цефтриаксон 50–100 мг/кг внутримышечно или внутривенно);
 - срочная госпитализация в детское ревматологическое отделение Федерального центра, инициировавшее терапию ритуксимабом;
 - пропустить плановый прием иммунодепрессантов.
 - В случае катаральных явлений, лихорадки:
 - консультация в специализированном ревматологическом отделении, инициировавшем терапию ритуксимабом;
 - компьютерная томография легких для исключения интерстициальной (атипичной) пневмонии (на раннем этапе протекает, как правило, бессимптомно, с последующим развитием дыхательной недостаточности);
 - назначение котримаксозола + триметоприма 15 мг/кг/сутки, кларитромицина 15 мг/кг/сутки, цефтриаксона 50–100 мг/кг внутримышечно или внутривенно;
 - пропустить плановый прием иммунодепрессантов;
 - срочная госпитализация в детское ревматологическое отделение Федерального центра, инициировавшее терапию ритуксимабом.
 - Анализ биохимических показателей (общий белок, белковые фракции, концентрация мочевины, креатинина, билирубина, калия, натрия, ионизированного кальция, трансаминаз, щелочной фосфатазы) — 1 раз в 2 недели;

- при повышении уровня мочевины, креатинина, трансаминаз, билирубина выше нормы пропустить прием иммунодепрессантов;
- консультация в специализированном ревматологическом отделении, инициировавшем терапию ритуксимабом;
- пропустить плановый прием иммунодепрессантов;
- возобновление приема иммунодепрессантов после восстановления гематологических показателей.

- Анализ иммунологических показателей (концентрация Ig A, M, G; СРБ, РФ, АНФ) — 1 раз в 3 мес.
- Клинический анализ мочи — 1 раз в 2 недели.
- ЭКГ — 1 раз в 3 месяца.
- УЗИ брюшной полости, сердца, почек — 1 раз в 6 месяцев.
- Плановая госпитализация 2 раза в год для проведения полного обследования и при необходимости — коррекции терапии.
- Внеплановая госпитализация в случае обострения суставных и/или внесуставных проявлений болезни.

Ведение пациента, получающего тоцилизумаб

- Осмотр врачом-ревматологом — 1 раз в 14 дней.
- Клинический анализ крови — 1 раз в 2 недели.
- При развитии лейкопении и нейтропении (снижение абсолютного числа нейтрофилов $1,5 \times 10^9/\text{л}$):

— введение рекомбинантного человеческого гранулоцитарного колониестимулирующего фактора 5 мкг/кг в течение 3–5 дней, при необходимости дольше — до полного восстановления числа лейкоцитов и нейтрофилов.

- Анализ биохимических показателей (общий белок, белковые фракции, концентрация мочевины, креатинина, билирубина, калия, натрия, ионизированного кальция, трансаминаз, щелочной фосфатазы) — 1 раз в 2 недели:

— при повышении сыровоточного уровня мочевины, креатинина, трансаминаз, билирубина выше нормальных значений пропустить плановое введение препарата;

— консультация в специализированном ревматологическом отделении, инициировавшем терапию тоцилизумабом;

— возобновление введения препарата после восстановления гематологических показателей.

- Анализ иммунологических показателей (концентрация Ig A, M, G; СРБ, РФ, АНФ) — 1 раз в 3 мес.

- Клинический анализ мочи — 1 раз в 2 недели.
- ЭКГ — 1 раз в 3 месяца.
- УЗИ брюшной полости, сердца, почек — 1 раз в 6 месяцев.
- При появлении кашля без лихорадки и нормальных гематологических показателей:
 - компьютерная томография органов грудной клетки для исключения пневмонии;
 - при выявлении пневмонии — антибактериальная терапия (амоксиклав или цефтриаксон внутривенно).
- При появлении лихорадки, кашля:
 - срочная госпитализация в детское ревматологическое отделение, инициировавшее терапию тоцилизумабом.
- Плановая госпитализация — 2 раза в год для проведения полного обследования и при необходимости — коррекции терапии.
- Внеплановая госпитализация в случае обострения суставных и внесуставных проявлений болезни.

Обследование на туберкулез всех пациентов, получающих противоревматические препараты, иммунодепрессанты и ГИБП

- Проведение туберкулиновых проб (реакция Манту) и компьютерного исследования органов грудной клетки с целью исключения туберкулеза — 1 раз в 6 месяцев (в случае, если пациент пропустил плановую госпитализацию в стационар, инициировавший терапию иммунодепрессантом и/или ГИБП):

- при выявлении положительных туберкулиновых проб (папула > 5 мм) направление на консультацию к врачу-фтизиатру для решения вопроса о проведении Диаскинтеста, туберкулиновых проб с разведением, квантиферонового теста и назначении специфической химиотерапии при наличии показаний.

- При выявлении активного туберкулезного процесса:

- метотрексат и ГИБП отменить;

- наблюдение у фтизиатра;

- проведение специфической противотуберкулезной химиотерапии;

- консультация по вопросу коррекции противоревматической терапии в специализированном ревматологическом отделении, инициировавшем лечение иммунодепрессантом и/или ГИБП.

- В случае туберкулезной инфекции без очага:

- наблюдение у фтизиатра;

- проведение специфической противотуберкулезной химиотерапии в течение 3 месяца;

- контроль через 3 месяца;

- лечение метотрексатом в стандартной дозе продолжить;

- ГИБП отменить;

- решение вопроса о возобновлении терапии принимается в специализированном ревматологическом стационаре, инициировавшим терапию ГИБП, после проведения курса специфической химиотерапии и разрешения фтизиатра.

Ведение всех пациентов с ювенильным артритом

- Всем детям оформление статуса «ребенок-инвалид».

- Обучение на дому показано:

- детям с ювенильным артритом с системным началом;

- детям с полиартритом и пауциартритом в периоды обострения болезни.

- Во время посещения школы не показаны занятия физкультурой в общей группе.

- Занятия ЛФК в стадии ремиссии болезни со специалистом, знакомым с особенностями патологии.

- Противопоказаны:

- вакцинация;

- введение гаммаглобулина;

- инсоляция (пребывание на солнце);

- смена климата;

- переохлаждение (в том числе купание в водоемах);

- физические и психические травмы;

- контакты с домашними животными;

- лечение иммуномодуляторами в случае развития острой респираторной инфекции.

ПОКАЗАНИЯ К ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЮ ТАЗОБЕДРЕННЫХ СУСТАВОВ У ПАЦИЕНТОВ С ЮА И ВТОРИЧНЫМ КОКСАРТРОЗОМ

- Костный и фиброзный анкилоз тазобедренного сустава.

- Перекося таза, влияние на статику позвоночника (сколиоз и кифоз).

- Сужение суставной щели, полная деструкция головки бедренной кости (III–IV рентгенологические стадии).

- Выраженный болевой синдром.

- Ограничение амплитуды движений.

- Сгибательно-приводящие контрактуры.

- Нарушение походки.
- Вторичное укорочение пораженной нижней конечности.

Обучение больного

Больной и его родители должны знать об основных клинических признаках, характере заболевания, факторах, провоцирующих обострение. Они должны быть детально информированы обо всех достоинствах и побочных эффектах ЛС, необходимости регулярного приема препаратов. Следует инструктировать больных о важности тщательного регулярного мониторинга проводимой терапии. При появлении побочных эффектов пациент должен знать о последовательности своих действий (временной отмене ЛС и обращении к врачу). Необходимо обучение самих пациентов и их родителей навыкам ежедневных тренировок, упражнений лечебной физкультуры.

ПРОФИЛАКТИКА

Этиология ЮА неизвестна, первичная профилактика не проводится.

ИСХОДЫ И ПРОГНОЗ

При системных вариантах ЮА у 40–50% детей прогноз благоприятный, может наступить ремиссия продолжительностью от нескольких месяцев до нескольких лет. Однако обострение заболевания может развиваться спустя годы после стойкой ремиссии. У 1/3 больных отмечается непрерывно рецидивирующее течение заболевания. Наиболее неблагоприятный прогноз — у детей с упорной лихорадкой, тромбоцитозом, длительной ГК-терапией. У 50% больных развивается тяжелый деструктивный артрит. У 20% во взрослом возрасте отмечается амилоидоз, у 65% — тяжелая функциональная недостаточность.

У всех детей с ранним дебютом полиартикулярного серонегативного ЮА прогноз неблагоприятный. У подростков с серопозитивным полиартритом высок риск развития тяжелого деструктивного артрита, инвалидизации по состоянию опорно-двигательного аппарата.

У 40% больных олигоартритом с ранним началом формируется деструктивный симметричный полиартрит. У больных с поздним началом возможна трансформация заболевания в анкилозирующий спондилоартрит. У 15% больных с увеитом возможно развитие слепоты.

Смертность при ЮА невысока. Большинство летальных исходов связаны с развитием амилоидоза или инфекционных осложнений у больных с системным вариантом ЮА, нередко возникающих в результате длительной глюкокортикоидной терапии. При вторичном амилоидозе прогноз определяется возможностью и успехом лечения основного заболевания.

* Не зарегистрирован по показанию «Ювенильный идиопатический артрит». Назначение по жизненным показаниям — с разрешения Локального этического комитета медицинской организации, при наличии информированного согласия родителей и ребенка в возрасте старше 14 лет.