

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
СОЮЗ ПЕДИАТРОВ РОССИИ**

**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ОКАЗАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ
С ЮНОШЕСКИМ АРТРИТОМ С СИСТЕМНЫМ
НАЧАЛОМ**

**Главный внештатный
специалист педиатр
Минздрава России
академик РАН
А.А. Баранов**

2015 г.

Список сокращений

ACR - Американская коллегия ревматологов

IgG, M, A – Иммуноглобулины G, M, A

per os – Через рот, перорально

АКРпеди – Педиатрические критерии Американской коллегии ревматологов

АНФ – Антинуклеарный фактор

ВАШ – Визуальная аналоговая шкала

ГИБП – Генно-инженерные биологические препараты

ГК – Глюкокортикостероиды

ДНК – Дезоксирибонуклеиновая кислота

ИЛ – Интерлейкин

КТ – Компьютерная томография

ЛС – Лекарственное средство

ЛФК – Лечебная физкультура

МРТ – Магнитно-резонансная томография

РФ – Ревматоидный фактор

СОЭ – Скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

УЗИ – Ультразвуковое исследование

УФО – Ультрафиолетовое облучение

ФНО – Фактор некроза опухоли

ЦМВ – Цитомегаловирус

ЭКГ – Электрокардиография

ЭхоКГ – Эхокардиография

ЮА – юношеский артрит

Оглавление

МЕТОДОЛОГИЯ	4
ОПРЕДЕЛЕНИЕ	7
КОД МКБ 10	8
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ	8
ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ	8
КЛАССИФИКАЦИЯ	8
КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА	9
ДИАГНОСТИКА	10
ПРИМЕРЫ ДИАГНОЗОВ	12
ЛЕЧЕНИЕ	Ошибка! Закладка не определена. 12
НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ	Ошибка! Закладка не определена. 12
МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ	12
ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТА	12
В СТАЦИОНАРНЫХ УСЛОВИЯХ	13
В АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ	17
ПОКАЗАНИЯ К ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИМ КОНСУЛЬТАЦИЯМ	20
ПРОФИЛАКТИКА	21
ИСХОДЫ И ПРОГНОЗ	21
СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	21

ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОКАЗАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С ЮНОШЕСКИМ АРТРИТОМ С СИСТЕМНЫМ НАЧАЛОМ

Данные клинические рекомендации подготовлены профессиональной ассоциацией детских врачей Союз педиатров России, рассмотрены и утверждены на заседании Исполкома СПР на XVIII Конгрессе педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» 14 февраля 2015г.

Авторский коллектив: академик РАН А.А. Баранов, член-корреспондент РАН Л.С. Намазова-Баранова, проф., д.м.н. Е.И.Алексеева, д.м.н. С.И.Валиева, к.м.н. Т.М.Бзарова, к.м.н. И.П.Никишина.

Авторы подтверждают отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

МЕТОДОЛОГИЯ

Методы, используемые для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для оценки качества и силы доказательств: доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрейновскую библиотеку, базы данных EMBASE, MEDLINE и PubMed. Глубина поиска - 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой.

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры опубликованных мета-анализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь, влияет на силу рекомендаций.

Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо. Любые различия в оценках обсуждались всей группой авторов в полном составе. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

Таблицы доказательств: заполнялись авторами клинических рекомендаций.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций: консенсус экспертов.

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPPs)

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте авторов разработанных рекомендаций.

Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций

- Внешняя экспертная оценка.
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых, прежде всего, попросили прокомментировать, насколько доступна для понимания интерпретация доказательств, лежащая в основе рекомендаций.

От врачей первичного звена (детских ревматологов) получены комментарии в отношении доходчивости изложения данных рекомендаций, а также их оценка важности предлагаемых рекомендаций, как инструмента повседневной практики.

Все комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались членами рабочей группы (авторами рекомендаций). Каждый пункт обсуждался в отдельности.

Консультация и экспертная оценка

Проект рекомендаций был рецензирован независимыми экспертами, которых, прежде всего, попросили прокомментировать доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Основные рекомендации

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

Юношеский артрит с системным началом – это артрит одного и более суставов, сопровождающийся (или с предшествующей) документированной перемежающейся лихорадкой продолжительностью не менее 3-х дней в течение минимум 2-х нед в сочетании с одним или более из перечисленных признаков:

- кратковременная (летучая) эритематозная сыпь;
- генерализованная лимфаденопатия;
- гепатомегалия и (или) спленомегалия;
- серозит (перикардит, и (или) плеврит, и (или) перитонит).

Синонимы: системный ювенильный идиопатический артрит.

КОД МКБ 10

M08.2 Юношеский артрит с системным началом

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

На долю юношеского артрита с системным началом приходится 10–20% всех случаев юношеских артритом. Развивается в любом возрасте. Мальчики и девочки болеют с одинаковой частотой.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Юношеский артрит с системным началом в настоящее время рассматривается в большей степени не как аутоиммунное, а как аутовоспалительное заболевание. В его развитии ведущую роль играет активация врожденного иммунитета; эффекторными клетками являются макрофаги и нейтрофилы; аутоантитела не выявляются. Для юношеского артрита с системным началом характерно отсутствие связи с главным комплексом гистосовместимости класса II. В патогенезе центральную роль играют активация иммунной системы, продукция провоспалительных цитокинов активированными Т-лимфоцитами и макрофагами и развитие хронического воспаления. Многие клинические и лабораторные проявления болезни обусловлены высоким уровнем ИЛ6 как в сыворотке крови, так и в синовиальной жидкости вследствие активации механизма врожденного иммунитета. С гиперпродукцией ИЛ6 связывают развитие таких внесуставных

проявлений как лихорадка и тромбоцитоз. ИЛ6 стимулирует продукцию гепатоцитами острофазных белков воспаления (С-реактивного белка и амилоида А, гаптоглобина, фибриногена), а также конкурентно ингибирует синтез альбумина и трансферрина. ИЛ6 стимулирует секрецию гепатоцитами гепсидина, который уменьшает всасывание железа в кишечнике и ингибирует его высвобождение из макрофагов, что является причиной развития дефицита железа для эритропоэза и причиной развития анемии. В повышенных концентрациях ИЛ-6 блокирует выработку адренкортикотропного гормона, кортизола и гормона роста, что приводит к развитию усталости, сонливости, депрессии, когнитивных расстройств и отставанию в росте у детей с юношеским артритом с системным началом. С активностью этого цитокина также ассоциируется развитие амилоидоза, грозного осложнения этого заболевания.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Американская коллегия ревматологов (ACR, 2011) выделяет:

- *Юношеский артрит с системным началом без активного суставного синдрома.*
- *Юношеский артрит с системным началом с активным суставным синдромом без активных системных проявлений.*

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Начало острое или подострое.

Внесуставные проявления

Лихорадка. Температура тела поднимается $\geq 39^{\circ}\text{C}$ однократно или дважды в день в любое время дня, но чаще ближе к вечеру; сопровождается проливным потом, редко ознобом; быстро нормализуется или опускается ниже нормальных значений, особенно в ранние утренние часы; в дебюте болезни может не носить типичного для юношеского артрита с системным началом характера. На высоте лихорадки дети себя плохо чувствуют, при снижении температуры тела самочувствие нормализуется.

Сыпь – пятнистая и (или) пятнисто-папулезная, линейная, редко уртикарная или геморрагическая (при гемофагоцитарном синдроме). Размер пятен достигает 2–5 мм. Пятна обычно окружены бледным ободком, в центре элементов более крупного размера формируется очаг просветления. Сыпь не сопровождается зудом, не стойкая, появляется и исчезает, не оставляя следа, в течение короткого времени, усиливается на высоте лихорадки, локализуется преимущественно в области суставов, на лице, боковых поверхностях туловища, ягодицах и конечностях.

Васкулит. Как правило, развивается ладонный и (или) подошвенный капиллярит, обуславливающий цианотичную окраску ладоней и стоп, «мраморность» кожных покровов. Возможны локальные ангионевротические отеки, чаще локализующиеся в области кисти.

Лимфаденопатия. В большинстве случаев выявляется увеличение лимфатических узлов практически всех групп до 4–6 см в диаметре. Лимфатические узлы, как правило, подвижные, безболезненные, не спаянные между собой и с подлежащими тканями, мягко или плотноэластической консистенции.

Поражение сердца. Перикардит развивается в большинстве случаев у детей старшего возраста вне зависимости от пола, возраста при начале заболевания и тяжести суставного синдрома. Перикардит может предшествовать манифестации артрита: как правило, развивается на высоте обострения системных проявлений в любые сроки болезни. Длительность эпизода составляет 1–8 нед. Перикардит часто протекает бессимптомно, но может сопровождаться одышкой, болью в области сердца, усиливающейся в горизонтальном положении, иррадиирующей в спину, плечи, шею. При физикальном осмотре выявляются приглушенность сердечных тонов, тахикардия, расширение границ относительной сердечной тупости, шум трения перикарда. В большинстве случаев перикардит не сопровождается снижением вольтажа зубцов, подъемом сегмента ST, инверсией зубца T на ЭКГ и диагностируется только при ЭхоКГ. Тампонада сердца – редкое, но серьезное осложнение перикардита. Хронический рестриктивный перикардит возникает редко.

Миокардит развивается значительно реже, чем перикардит, может сопровождаться кардиомегалией и сердечной недостаточностью.

Эндокардит не типичен для юношеского артрита с системным началом.

Поражение легких. Поражение паренхимы легких наблюдается редко. Плеврит обычно развивается в сочетании с перикардитом, часто носит бессимптомный характер и диагностируется при радиологическом исследовании легких.

Поражение печени и селезенки. Спленомегалия наиболее выражена в первые годы заболевания. Увеличение селезенки может быть значительным, но при этом не сопровождается нейтропенией. Гепатомегалия развивается реже, чем спленомегалия. Прогрессирующее увеличение размеров печени характерно для вторичного амилоидоза.

Суставной синдром

Поражение суставов. У большинства пациентов развивается полиартрит. Наиболее часто в процесс вовлекаются лучезапястные, коленные и голеностопные суставы. Более чем у 50% больных поражаются также шейный отдел позвоночника, мелкие суставы кистей и

челюстно-височные суставы. В дебюте болезни суставной синдром может быть минимальным, его распространенность нарастает в течение нескольких месяцев. В ряде случаев на протяжении нескольких месяцев, а иногда лет суставной синдром не выражен и проявляется артралгиями. В отдельных случаях развивается тяжелый полиартрит, который характеризуется резистентностью к противоревматической терапии и выраженной функциональной недостаточностью суставов. У пациентов с полиартритом нередко развиваются теносиновиты и синовиальные кисты.

Поражение мышц. Миалгии часто возникает на высоте активности системных проявлений; по выраженности болевого синдрома превосходят артрит. У некоторых пациентов наблюдается миозит с отеком мышц, болью, повышением концентрации ферментов мышечного распада в крови и типичными проявлениями, обнаруживаемыми при МРТ.

ОСЛОЖНЕНИЯ

Синдром активации макрофагов (гемофагоцитарный синдром). Состояние ребенка резко ухудшается. Лихорадка носит гектический характер. На коже появляется геморрагическая сыпь. Могут возникать кровотечения из слизистых оболочек. Нарастают лимфаденопатия, гепатоспленомегалия. Развиваются полиорганная недостаточность, нарушение сознания, кома. При лабораторных исследованиях в клиническом анализе крови – тромбоцитопения, лейкопения, эритропения, снижение СОЭ; в биохимическом анализе крови – повышение концентраций ферритина, триглицеридов, трансаминаз; в коагулограмме – повышение содержания фибриногена и продуктов деградации фибрина (ранний доклинический признак), снижение концентрации факторов свертывания крови II, VII, X; в пунктате костного мозга – большое число макрофагов, фагоцитирующих гемопоэтические клетки. При тяжелом неконтролируемом течении возможен летальный исход.

Долгосрочные осложнения:

- задержка роста
- амилоидоз
- остеопороз
- коксартроз

ДИАГНОСТИКА

Лабораторные исследования

Клинический анализ крови: лейкоцитоз ($> 30-50 \cdot 10^9/\text{л}$) с нейтрофильным сдвигом влево (до 25–30% палочкоядерных лейкоцитов, иногда – до миелоцитов), повышение СОЭ (до 100 мм/ч, иногда выше), гипохромная анемия, тромбоцитоз ($> 1\,000 \cdot 10^9/\text{л}$).

Биохимический и иммунологический анализы крови: повышение концентрации СРБ, IgM, IgG, ферритина.

Инструментальные исследования

Рентгенография суставов. Изменения хрящевой и костной ткани выявляются у большинства пациентов. При рентгенологическом обследовании через 2 года после дебюта болезни у 30% пациентов обнаруживают сужение суставных щелей, у 35% – эрозии, у 10% – нарушение роста костей. Ранние рентгенологические изменения развиваются в лучезапястных, тазобедренных и плечевых суставах. Через 6,5 лет у 39% пациентов выявляется сужение суставных щелей, у 64% – эрозии, у 25% – нарушение роста костей. При агрессивном течении юношеского артрита с системным началом развивается анкилоз в лучезапястных и апофизальных суставах шейного отдела позвоночника, а также асептический некроз тазобедренных суставов.

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

УЗИ органов брюшной полости. Увеличение размеров и изменения паренхимы печени и селезенки, лимфаденопатия.

ЭхоКГ. При миокардите выявляется дилатация левого желудочка, снижение фракции выброса левого желудочка, гипокинезия задней стенки левого желудочка и (или) межжелудочковой перегородки; аортит, признаки относительной недостаточности митрального, аортального и (или) трикуспидального клапанов, повышение давления в легочной артерии. При перикардите – сепарация листков перикарда, наличие свободной жидкости в полости перикарда.

Рентгенологическое и КТ-исследование органов грудной

клетки. При миокардите – увеличение размеров сердца за счет левых отделов (реже тотальное), увеличение кардиоторакального индекса, усиление сосудисто-интерстициального рисунка легких пятнисто-ячеистого характера, очаговоподобные тени. При фиброзирующем альвеолите: на ранних стадиях – усиление и деформация легочного рисунка, при прогрессировании – тяжистые уплотнения, ячеистые просветления; формируется картина «сотового» легкого.

КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ

Юношеский артрит с системным началом устанавливается при наличии артрита одного и более суставов, сопровождающегося (или с предшествующей) документированной перемежающейся лихорадкой продолжительностью не менее 3-х дней в течение минимум 2-х нед в сочетании с одним или более из перечисленных признаков:

- кратковременная (летучая) эритематозная сыпь;
- генерализованная лимфаденопатия;
- гепатомегалия и (или) спленомегалия;
- серозит (перикардит, и (или) плеврит, и (или) перитонит).

Диагноз юношеского артрита с системным началом *не может быть установлен* при наличии:

- псориаза (в том числе в анамнезе) у пациента или у его родственников первой линии родства (родители, сибсы);
- артрита, ассоциированного с HLA-B27, у мальчиков в возрасте старше 6 лет;
- анкилозирующего спондилита; артрита, ассоциированного с энтезитом; сакроилеита в сочетании с воспалительными заболеваниями кишечника; синдрома Рейтера; острого переднего увеита или одного из этих заболеваний у родственников первой линии родства;
- положительного РФ класса IgM минимум в 2-х пробах, взятых с интервалом не менее 3 мес.

Критерии активности Американской коллегии ревматологов (ACR, 2011)

Юношеский артрит с системным началом без активного суставного синдрома:

- лихорадка и оценка активности болезни врачом по ВАШ < 7 из 10 баллов;
- лихорадка в сочетании с жизнеугрожающими проявлениями болезни (серозит) и оценка активности болезни врачом по ВАШ > 7 из 10 баллов.

Юношеский артрит с системным началом с активным суставным синдромом без активных системных проявлений:

- Низкая (наличие всех критериев):
 - число пораженных суставов ≤ 4 ;
 - СОЭ или 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 активность (по наличию критериев не соответствует низкой и высокой):
 - наличие > 1-го критерия низкой степени и < 3-х критериев высокой активности.
- Высокая активность (наличие ≥ 3 -х критериев):
 - число пораженных суставов > 8;

- СОЭ или 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.

Дифференциальный диагноз необходимо проводить со следующими заболеваниями: инфекции: бактериальный эндокардит, острая ревматическая лихорадка, болезнь кошачьей царапины, болезнь Лайма, боррелиоз, микоплазменная инфекция и др.; злокачественные новообразования (нейробластома), системная красная волчанка, дерматомиозит, узелковый полиартериит, болезнь Кавасаки, саркоидоз, болезнь Кастельмана, воспалительные заболевания кишечника, аутовоспалительные синдромы.

ПРИМЕРЫ ДИАГНОЗОВ

Пример №1. Юношеский артрит с системным началом, низкая активность.

Пример №2. Юношеский артрит с системным началом, высокая активность. Гемофагоцитарный синдром.

ЛЕЧЕНИЕ

Немедикаментозное лечение

- ***Режим***

В периоды обострения заболевания следует ограничивать двигательный режим ребенка. Полная иммобилизация суставов с наложением лангет противопоказана, это способствует развитию контрактур, атрофии мышечной ткани, усугублению остеопороза, быстрому развитию анкилоза. Физические упражнения способствуют сохранению функциональной активности суставов. Полезны езда на велосипеде, плавание, прогулки. Бег, прыжки, активные игры нежелательны. Рекомендуется сохранять прямую осанку при ходьбе и сидении, спать на жестком матрасе и тонкой подушке. Исключить психоэмоциональные нагрузки, пребывание на солнце.

- ***Диета***

У больных с синдромом Кушинга целесообразно ограничение потребления углеводов и жиров, предпочтительна белковая диета. Употребление пищи с повышенным содержанием кальция и витамина D для профилактики остеопороза.

- ***Лечебная физкультура (ЛФК)***

Важнейший компонент лечения юношеского артрита. Необходимы ежедневные упражнения для увеличения объема движений в суставах, устранения сгибательных контрактур, восстановления мышечной массы. При поражении тазобедренных суставов - тракционные процедуры на пораженную конечность после предварительной консультации ортопеда, хождение на костылях. В период развития коксита и

асептического некроза тазобедренных суставов передвижение больного без костылей противопоказано. Лечебную физкультуру проводить в соответствии с индивидуальными возможностями больного.

- **Ортопедическая коррекция**

Статические ортезы типа шин, лонгет, стелек и динамические отрезы в виде легких съемных аппаратов. Для статических ортезов необходима прерывистость иммобилизации – их следует носить или надевать в свободное от занятий время и в течение дня обязательно снимать для стимуляции мышечной системы во время физических упражнений, занятий, трудотерапии, туалета. При выраженном остеопорозе в грудном и поясничном отделах позвоночника - ношение корсета или реклинирующей системы; при поражении суставов шейного отдела позвоночника – головодержателя (мягкого, жесткого).

- **Хирургическое лечение**

- эндопротезирование .

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.

Медикаментозное лечение

Всем пациентам на этапе обследования при наличии лихорадки и болевого синдрома назначают НПВП (D). Монотерапия НПВП проводится не более 1 мес вне зависимости от активности болезни и наличия факторов неблагоприятного прогноза.

После верификации диагноза при опасных для жизни системных проявлениях (серозит, кардит, пневмонит, васкулит) проводят пульс-терапию метилпреднизолоном (A) в дозе 10–30 мг/кг массы тела на введение в течение 3-х, при необходимости – 5-и последовательных дней в сочетании с приемом преднизолона (C) *per os* в дозе 0,5–2,0 мг/кг массы тела в сутки. Длительность приема преднизолона *per os* в терапевтической дозировке – не более 4 нед.

При наличии стойкого артрита проводят внутрисуставные инъекции ГК (С): бетаметазон – не чаще 1 раза в 6 мес, триамцинолона гексацетонид – не чаще 1 раза в 4 мес.

Пациентам с юношеским артритом с системным началом без активного суставного синдрома на ранних и поздних стадиях болезни назначают тоцилизумаб (А) в дозе 8 мг/кг массы тела на введение у детей с массой тела > 30 кг и в дозе 12 мг/кг массы тела на введение – при массе тела < 30 кг внутривенно 1 раз в 2 нед.

При юношеском артрите с системным началом с активным суставным синдромом на ранних и поздних стадиях болезни тоцилизумаб сочетают с метотрексатом (С) в дозе 15–25 мг/м² поверхности тела на введение 1 раз в неделю внутримышечно.

В случае неэффективности тоцилизумаба в течение 3-х мес (активные системные проявления, отсутствие 50% улучшения по критериям АСРпеди) – переключение на канакинумаб (А) в дозе 4 мг/кг подкожно 1 раз в 4 недели.

При неэффективности тоцилизумаба и канакинумаба – переключение на ритуксимаб (D) в дозе 375 мг/м² поверхности тела в неделю в течение 4-х последовательных недель.

При юношеском артрите с системным началом с активным суставным синдромом без активных системных проявлений в течение не менее 1 года применяют ингибиторы ФНО- α (С): адалимумаб в дозе 40 мг или 24 мг/м² поверхности тела на введение подкожно 1 раз в 2 нед или этанерцепт в дозе 0,4 мг/кг массы тела на введение подкожно 2 раза в неделю.

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ В СТАЦИОНАРНЫХ УСЛОВИЯХ

Специализированная, в том числе высокотехнологичная помощь оказывается в детском ревматологическом отделении медицинской организации, где предусмотрено наличие:

- отделения анестезиологии и реаниматологии или блока (палаты) реанимации и интенсивной терапии;
- иммунологической лаборатории с проточным цитофлюометром и оборудованием для определения иммунологических маркеров ревматических болезней;
- отделения лучевой диагностики, включая кабинет магнитно-резонансной и компьютерной томографии с программой для исследования суставов;
- эндоскопического отделения.

Помощь оказывает врач-ревматолог, соответствующий Квалификационным требованиям к специалистам с высшим и послевузовским медицинским и фармацевтическим образованием в сфере здравоохранения по специальности «ревматология», без предъявления требований к стажу работы (Приказ Минздравсоцразвития России от 7 июля 2009 г. № 415н с изменениями, внесенными приказом Минздравсоцразвития России

от 26 декабря 2011 г. № 1644н, Приказ Минздравсоцразвития России от 23 июля 2010 г. № 541н).

Обследование и лечение пациентов проводится в соответствии со стандартом специализированной, в т.ч. высокотехнологичной медицинской помощи больным с юношеским артритом с системным началом в условиях стационара или дневного стационара.

- 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.

Продолжительность лечения пациента в стационаре –28 дня

Продолжительность лечения пациента в условиях дневного стационара – 14 дней

Ведение пациента, получающего генно-инженерные биологические препараты (ГИБП)

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 и канакинумаб

• Условия для лечения ритуксимабом и канакинумабом:

— 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 и канакинумаба:

— 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 и канакинумаба 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 мес; 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 $1,5 \times 10^9$ /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 нед инфликсимаб отменить в связи с высоким риском развития анафилактической реакции, переключить на адалимумаб или этанерцепт (по показаниям).

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ В АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ

Амбулаторно-поликлиническая помощь оказывается в детском ревматологическом кабинете.

Помощь оказывает врач-ревматолог, соответствующий Квалификационным требованиям к специалистам с высшим и послевузовским медицинским и фармацевтическим образованием в сфере здравоохранения по специальности «ревматология», без предъявления требований к стажу работы (Приказ Минздравсоцразвития России от 7 июля 2009 г. № 415н с изменениями, внесенными приказом Минздравсоцразвития России от 26 декабря 2011 г. № 1644н, Приказ Минздравсоцразвития России от 23 июля 2010 г. № 541н).

Ведение пациента, получающего ГК и иммунодепрессанты

- Осмотр врачом-ревматологом — 1 раз в мес.
- Клинический анализ крови (концентрация гемоглобина, число эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ) — 1 раз в 2 нед:
— при снижении числа лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов ниже нормы консультация ревматолога, при необходимости госпитализация.
- Анализ биохимических показателей (общий белок, белковые фракции, концентрация мочевины, креатинина, билирубина, калия, натрия, ионизированного кальция, трансаминаз, щелочной фосфатазы) — 1 раз в 2 нед:
— при повышении уровня мочевины, креатинина, трансаминаз, билирубина выше нормы консультация ревматолога, при необходимости госпитализация.
- Анализ иммунологических показателей (концентрация Ig A, M, G; СРБ) — 1 раз в 3 мес.
- Клинический анализ мочи — 1 раз в 2 нед.
- ЭКГ всем детям 1 раз в 3 мес.
- УЗИ брюшной полости, сердца, почек — 1 раз в 6 мес.
- Плановая госпитализация 2 раза в год для проведения полного обследования и при необходимости — коррекции терапии.
- Внеплановая госпитализация в случае обострения болезни.

Ведение пациента, получающего генно-инженерные биологические препараты (ГИБП)

Ведение пациента, получающего ингибиторы ФНО альфа, абатацепта

- Осмотр врачом-ревматологом — 1 раз в мес.
- Клинический анализ крови (концентрация гемоглобина, число эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ) — 1 раз в 2 нед:
— 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 нед:
— 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 мес.

Ведение пациента, получающего ритуксимаб, канакинумаб

- 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, канакинумабом;

— 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, канакинумабом;

— пропустить плановый прием иммунодепрессантов и ГИБП.

- В случае катаральных явлений, лихорадки:

— консультация в специализированном ревматологическом отделении, инициировавшем терапию ГИБП;

— 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 и ГИБП;

— срочная госпитализация в детское ревматологическое отделение Федерального центра, инициировавшее терапию ГИБП.

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

— при повышении уровня мочевины, креатинина, трансаминаз, билирубина выше нормы пропустить прием иммунодепрессантов и ГИБП;

— консультация в специализированном ревматологическом отделении, инициировавшем терапию ГИБП;

— пропустить плановый прием иммунодепрессантов и ГИБП;

— 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 нед.

- ЭКГ — 1 раз в 3 мес.

- УЗИ брюшной полости, сердца, почек — 1 раз в 6 мес.

- Плановая госпитализация 2 раза в год для проведения полного обследования и при необходимости — коррекции терапии.

- Внеплановая госпитализация в случае обострения болезни.

Ведение всех пациентов с юношеским артритом с системным началом

- Всем детям оформление статуса «ребенок-инвалид».

- Обучение на дому показано:

— детям, получающим ГИБП.

- 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 ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИМ КОНСУЛЬТАЦИЯМ

1. Оценка показаний к госпитализации пациентов в ревматологическое отделение Федерального центра.
2. Консультация тяжелых пациентов с юношеским артритом с системным началом для решения вопроса о необходимости и безопасности транспортировки больного в Федеральный центр.
3. Консультация пациентов без установленного диагноза с подозрением на юношеский артрит с системным началом.
4. Консультация нетранспортабельных больных с юношеским артритом с системным началом для решения вопроса о диагностике и лечении.
5. Пациентам с юношеским артритом с системным началом при неэффективности терапии иммунодепрессантами в течение 3-х месяцев консультация для решения вопроса об инициации терапии генно-инженерными биологическими препаратами.
6. Пациентам с юношеским артритом с системным началом при неэффективности терапии генно-инженерными биологическими препаратами в течение 3-х месяцев консультация для решения вопроса о переключении на другой генно-инженерный биологический препарат.
7. Коррекция терапии при непереносимости противоревматических препаратов у пациентов с юношеским артритом с системным началом.
8. Консультация больных юношеским артритом с системным началом, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи.

ПРОФИЛАКТИКА

Первичная профилактика не разработана, поскольку этиология окончательно не установлена.

Вторичная профилактика включает комплекс мероприятий, направленных на предотвращение рецидивов заболевания:

- диспансерное наблюдение;
- длительное проведение поддерживающей терапии, разработанной с учетом индивидуальных особенностей пациента и варианта болезни;
- постоянный контроль безопасности проводимого лечения и при необходимости его коррекция;
- обеспечение охранительного режима (ограничение психо-эмоциональных и физических нагрузок, при необходимости обучение детей на дому, посещение школы лишь при

получении стойкой клинико-лабораторной ремиссии, ограничение контактов для уменьшения риска развития инфекционных заболеваний);

- предохранение от инсоляции и применения УФО (использование солнцезащитных кремов, ношение одежды, максимально закрывающей кожу, головных уборов с полями, отказ от поездок в регионы с высоким уровнем инсоляции);
- индивидуальный подход к вакцинации (вакцинация детей может проводиться только в период полной ремиссии заболевания, при длительном ее сохранении по индивидуальному графику); введение гамма-глобулина осуществляется только при абсолютных показаниях.

ИСХОДЫ И ПРОГНОЗ

У 40% пациентов наблюдается моноциклическое течение болезни, и они полностью восстанавливаются спустя определенный период. У отдельных пациентов – полициклическое течение юношеского артрита с системным началом, характеризующееся эпизодами активности болезни и периодами ремиссии без лекарственных препаратов. У 50% детей – персистирующее течение заболевания с прогрессирующим полиартритом функциональной недостаточностью. У пациентов, длительно получающих ГК, развиваются также осложнения гормональной терапии. Ремиссия констатируется у 1/3 больных. Смертность составляет 1% в Европе и < 0,5% в Северной Америке. Синдром активации макрофагов по-прежнему остается серьезным и потенциально фатальным осложнением. Смерть может наступить вследствие неврологических и кардиологических осложнений.

Факторы неблагоприятного прогноза (ACR, 2011):

- при юношеском артрите с системным началом без активного суставного синдрома: активные системные проявления болезни в течение 6 мес (лихорадка, высокие лабораторные показатели), необходимость в повторном назначении ГК системного действия;
- при юношеском артрите с системным началом с активным суставным синдромом без активных системных проявлений: поражение тазобедренных суставов и (или) деструкция суставов по данным радиологического исследования (эрозии суставных поверхностей, сужение межсуставных щелей).

СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А., Алексеева Е.И. Ювенильный артрит: клинические рекомендации для педиатров. *Москва: ПедитатрЪ*. 2013.
2. Баранов А.А., Алексеева Е.И., Бзарова Т.М. и др. Протокол ведения пациентов с ювенильным артритом. *Вопросы современной педиатрии*. 2013; 12: 37–56.

3. Alexeeva E.I., Valieva S.I., Bzarova T.M. et al. Efficacy and safety of repeat courses of rituximab treatment in patients with severe refractory juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol.* 2011; 30: 1163–72.
4. Amor B., Dougados M., Lustrat V. et al. Are classification criteria for spondylarthropathy useful as diagnostic criteria? *Rev Rhum Engl Ed.* 1995; 62: 10–5.
5. Beukelman T., Patkar N.M., Saag K.G. et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011; 63: 465–82.
6. Cassidy J.T. Textbook of pediatric rheumatology. 6th ed. *Philadelphia: Saunders.* 2011.
7. Dougados M., van der Linden S., Juhlin R. et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* 1991; 34: 1218–27.
8. Hafner R. Juvenile spondylarthritis. Retrospective study of 71 patients. *Monatsschr Kinderheilkd.* 1987; 135: 41–6.
9. Horneff G., Burgos-Vargas R. Juvenile idiopathic arthritis. Subgroup characteristics and comparisons between rheumatoid arthritis-like subgroups and ankylosing spondylitis-like subgroups. *Clin Exp Rheumatol.* 2009; 27: S131–138.
10. Hussein A., Abdul-Khaliq H., von der Hardt H. Atypical spondyloarthritis in children: proposed diagnostic criteria. *Eur J Pediatr.* 1989; 148: 513–7.
11. Martini A. Systemic juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmun Rev.* 2012; 12: 56–9.
12. Marzan K.A.B., Shaham B. Early juvenile idiopathic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2012; 38: 355–72.
13. Otten M.H., Anink J., Spronk S. et al. Efficacy of biological agents in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review using indirect comparisons. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72: 1806–12. Doi:10.1136/annrheumdis-2012-201991.
14. Petty R.E., Southwood T.R., Manners P. et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol.* 2004; 31: 390–2.
15. Sandborg C., Mellins E.D. A new era in the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med.* 2012; 367: 2439–40.
16. Wallace C.A., Giannini E.H., Huang B. et al. American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011; 63: 929–36.
17. Wallace C.A., Giannini E.H., Spalding S.J. et al. Trial of early aggressive therapy in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012; 64: 2012–21.