

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России

Кафедра детских болезней с курсом ПО

Реферат

На тему:

Ювенильный ревматоидный артрит у детей

Подготовила: ординатор кафедры
Детских болезней с курсом ПО
Высотина Ю.Н.

Красноярск 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

Определение
Эпидемиология
Этиопатогенез
Классификация
Клиническая картина
Диагностика
Примеры диагнозов
Лечение
Ведение пациентов, получающих ГИБП
Профилактика
Исходы и прогноз
Список использованной литературы

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

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 неоангиогенеза; 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 NFκB. Транслокация активированного NFκB 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 ILLAR)

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.

• Сууставной 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.

• Сууставной 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 ICD-10 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 ICD-10)

(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 ICD-10)

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 псориатическим 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, остеонидная остеомы,
- 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, C-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 энтероколита (*Yersinia enterocolitica*), иерсинии псевдотуберкулеза (*Y. pseudotuberculosis*), бруцелле, шигелле Флекснера, Зонне, Ньюкасл, хламидиям (*Chlamydia trachomatis*, *Chlamydophila psittaci*, *C. pneumoniae*), микоплазме (*Mycoplasma 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.

16

- 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.

CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire)

Оценка индекса функциональной недостаточности (ФН) проводится с помощью родительской версии специального опросника CHAQ (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 CHAQ.

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 (C. 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 A) не чаще 1 раза в 4 месяца (уровень B);

— 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 гипоталамогипофизарно-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 внутрисудистого свертывания:

20

— 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;

— свежемороженая 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 B)

— при неэффективности двух последовательно назначенных ингибиторов ФНО α :

_ при средней или высокой активности болезни вне зависимости от наличия факторов неблагоприятного прогноза (уровень B), или

_ низкой активности болезни и наличии факторов неблагоприятного прогноза (уровень B).

• 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 B):

_ 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 C):

_ при высокой активности болезни, при наличии факторов неблагоприятного прогноза.

_ Назначение сразу после внутрисуставного введения ГК (уровень C):

_ 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 C):

_ 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 C)

• 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; псориазический 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

- инстилляции дексаметазона по 1 капле 2–3 раза в день с постепенным снижением дозы (по 1 капле 1 раз в 2 недели) до полной отмены + инстилляции 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 капле 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 капле 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 51
 - инфликсимаб 3–10 мг/кг/введение по схеме 1 раз в 4–8 нед (уровень С), 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 пануевите:

— 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 C):

— 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 C):

— 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 $1,0 \times 10^9$ /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 (амоксиклав, 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 СНАQ (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;
- 28
- 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 Н. 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.

30

- 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 $1,5 \times 10^9$ /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 $1,5 \times 10^9$

/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, инициировавшем 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.
- Перекос 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.
- Стигматично-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.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Федеральные клинические рекомендации по оказанию помощи детям с системным артритом, 2013 год
2. Ревматические заболевания. В 3т. Т. II. Заболевания костей и суставов: руководство / под ред. Джона Х. Клиппела, Джона Х. Стоуна, Лесли Дж. Кроффорд, Пейшенс Х. Уайт; пер. с англ. Под ред. Е.Л. Насоновой, Ю.А. Олюнина. — М. ГЭОТАР – Медиа, 2014. - 520 с.; ил.
3. Секреты ревматологии, под ред. Ст. Дж. Веста; пер. с англ.; под ред. О.М. Лесняк. — ГЭОТАР-Медиа, 2018-760с.