

А.А. Баранов^{1, 2}, Е.И. Алексеева^{1, 2}, Т.М. Бзарова¹, С.И. Валиева¹, Р.В. Денисова¹, К.Б. Исаева¹, Н.А. Карагулян¹, П.Ф. Литвицкий², Е.В. Митенко¹, Т.В. Слепцова¹, А.Н. Фетисова¹, Е.Г. Чистякова^{1, 2}, Н.И. Тайбулатов¹, С.Ю. Морев¹

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский медицинский государственный университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

Протокол ведения пациентов с ювенильным артритом

Contacts:

Alekseyeva Yekaterina Iosifovna, PhD, MD, professor, Head of Pheumatological Department, National Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Dean of Pediatric Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Address: 119991, Moscow, Lomonosovskiy Prospect, 2, bldg. 1, Tel.: (499) 134-02-97

Article received: 15.01.2013, Accepted for publication: 01.02.2013

Представлен протокол ведения пациентов с ювенильным артритом в амбулаторно-поликлинических и стационарных условиях, разработанный на основе международных рекомендаций и собственных данных. Протокол включает подробный план обследования пациентов с подозрением на ювенильный артрит и пациентов с уже установленным диагнозом; алгоритм назначения, контроля эффективности и токсичности иммунодепрессантов и генно-инженерных биологических препаратов.

Ключевые слова: ювенильный артрит, протокол ведения, иммунодепрессанты, генно-инженерные биологические препараты.

(Вопросы современной педиатрии. 2013; 12 (1): 37–56)

ХАРАКТЕРИСТИКА ПОНЯТИЯ

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

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 болеют девочки. Смертность — в пределах 0,5–1%.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

ЮА — одно из наиболее частых и самых инвалидирующих ревматических заболеваний, встречающихся у детей. Заболеваемость ЮА составляет 2–16 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

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Первичный антиген неизвестен. Чужеродный антиген поглощается и перерабатывается антиген-презентирующими клетками (дендритными, макрофагами, В лимфоцитами и др.), которые, в свою очередь, презентуют его (или информацию о нем) Т лимфоцитам.

Активированные клетки (макрофаги, Т, В лимфоциты и др.) синтезируют провоспалительные цитокины —

A.A. Baranov^{1, 2}, E.I. Alekseeva^{1, 2}, T.M. Bzarova¹, S.E. Valieva¹, R.V. Denisova¹, K.B. Isaeva¹, N.A. Karagulyan¹, P.F. Litvitskii², E.V. Mitenko¹, T.V. Sleptsova¹, A.N. Fetisova¹, E.G. Chistyakova^{1, 2}, N.I. Taibulatov¹, S.Yu. Morev¹

¹ Scientific Centre of Children Health, RAMS, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow Medical State University, Russian Federation

Management protocol for patients with juvenile arthritis

Management protocol for patients with juvenile arthritis was developed with the assistance of the workers from the two largest educational scientific research institutions — Scientific Centre of Children Health and I.M. Sechenov First Moscow Medical State University. The authors summarized international and their own long-term clinical experience and showed the modern data on etiology, pathogenesis, diagnostics and treatment of juvenile arthritis.

Key words: juvenile arthritis, management protocol, immunosuppressive agents, genetically modified biological agents.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2013; 12 (1): 37–56)

интерлейкины (ИЛ) 1, 6, 8, 17; фактор некроза опухолей (ФНО) α и др. Гиперпродукция провоспалительных цитокинов лежит в основе неангиогенеза, повреждения синовиальной оболочки сустава/хряща (а впоследствии и кости), а также в основе развития системных проявлений болезни. Велика вероятность того, что ФНО α , ИЛ 17 и другие провоспалительные цитокины становятся основными факторами 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. Клинические проявления при этом варианте болезни связаны с уникальными иммунологическими нарушениями. Существует ряд доказательств, свидетельствующих о том, что роль приобретенного иммунитета при СЮА может быть значительно ограничена по сравнению с другими формами заболевания, в то время как вклад врожденного иммунитета может быть более значительным. СЮА следует рассматривать как аутовоспалительный синдром, а не как классическое аутоиммунное заболевание. Многие клинические проявления СЮА сходны с симптомами, которые наблюдаются при аутовоспалительных синдромах. На уровне генома одной из отличительных особенностей системной формы ЮА является отсутствие четкой связи с главным комплексом гистосовместимости (major histocompatibility complex, МНС) класса II. 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 S100 A8 (связанный с миелоидом белок, или MRP8), S100 A9 (MRP14) и S100 A12 секретируются при активации нейтрофилов и моноцитов и участвуют в поддержании воспалительного ответа со стороны врожденной иммунной системы.

При СЮА активируются пути врожденного иммунитета. Эти пути обычно инициируются посредством распознавания патоген-ассоциированных молекулярных структур Toll-подобными рецепторами (TLR), экспрессированными на клетках системы врожденного иммунитета. Подобное распознавание вызывает активацию внутриклеточных сигнальных путей, приводя к активации фактора транскрипции NF κ B. Транслокация активированного NF κ B в ядро вызывает повышение уровня экспрессии генов, кодирующих провоспалительные цитокины, включая ИЛ 6,

ИЛ 1, ИЛ 18, ФНО α и колониестимулирующие факторы. Эти цитокины благодаря своим эффектам, оказываемым на гипоталамус, костный мозг, печень и клетки сосудистого эндотелия, инициируют каскад воспалительных реакций. Поскольку передача сигнала посредством рецепторов ИЛ 1 (ИЛ 1 R) и ИЛ 18 (ИЛ 18 R) проходит через сигнальный путь TLR4, для ИЛ 1 и ИЛ 18 характерны петли положительной обратной связи, которые в последующем вносят свой вклад в поддержание воспалительных ответов при СЮА. Кроме того, активированные нейтрофилы и моноциты вырабатывают большое количество кальцийсвязывающих белков S100 A8, S100 A9 (или MRP14) и S100 A12. S100 A8 и S100 A9 образуют комплекс, который может служить в качестве эндогенного антагониста TLR и активировать сигнальные пути TLR. 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), задержка роста, а также грозное осложнение этого варианта ЮА — амилоидоз.

КЛАССИФИКАЦИЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10).

Ювенильный артрит включен в рубрику M08:

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

В настоящее время принята классификация ювенильного артрита, разработанная Международной лигой ревматологических ассоциаций (ILAR).

Классификация ювенильного идиопатического артрита по ILAR

Системный артрит

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

- перемежающаяся, летучая, эритематозная сыпь;
- серозит;

- генерализованная лимфаденопатия;
- гепатомегалия и/или спленомегалия.

Олигоартикулярный артрит

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

Полиартикулярный артрит

Определение. Артрит с поражением 5 или более суставов в течение первых 6 мес болезни.

Имеется 2 субварианта:

1. Полиартикулярный серонегативный: тест на ревматоидный фактор (РФ) — отрицательный.
2. Полиартикулярный серопозитивный: РФ — положительный в двух тестах в течение 3 мес.

Псориазический артрит

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

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

Артрит, ассоциированный с энтезитом

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

- болезненность илеосакральных сочленений при пальпации и/или воспалительная боль в спине;
- наличие HLA B27;
- начало артрита у мальчика после 6 лет;
- 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.

Недифференцированный артрит

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

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).
- Прокальцитонинотест (при наличии системных проявлений).
- Иммунологический анализ крови (определение сывороточной концентрации иммуноглобулинов (Ig) G, A, M, С-реактивный белок, ревматоидный фактор, антистрептолизин О, антинуклеарный фактор, антитела к двуспиральной ДНК, антитела к циклическому цитрулиновому пептиду (ССР), антитела к кардиолипинам, В2 гликопротеину, комплемент).
- Иммунофенотип лимфоцитов (для исключения иммунодефицитного состояния).
- Молекулярно-генетическое исследование крови (при наличии системных проявлений) — для исключения аутовоспалительных синдромов (FMF, TRAPS, MKD, FCAS, MWS, CINCA, PAPA).
- Квантифероновый тест.
- Кожная проба с туберкулином (реакция Манту, Диаскинтест).
- Определение антител классов А, М, G к сальмонелле кишечной (*Salmonella enterica*), иерсинии энтероколитика (*Yersinia enterocolitica*), иерсинии псевдотуберкулеза (*Y. pseudotuberculosis*), бруцелле, шигелле Флекснера, Зонне, Ньюкасл, хламидиям (*Chlamydia trachomatis*, *Chlamydophila psittaci*, *C. pneumoniae*), микоплазме (*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 факультативно-анаэробные 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 наличии наследственной предрасположенности, признаков поражения желудочно-кишечного тракта, выраженной анемии, высоких лабораторных показателей активности (СОЭ, СРБ), не соответствующих тяжести суставного синдрома.
- Пункция костного мозга, цитологическое исследование мазка костного мозга, гистологическое и цитохимическое исследование препарата костного мозга, подсчет формулы костного мозга:
 - всем пациентам с системными проявлениями;
 - пациентам без системных проявлений — при тяжелом общем состоянии, не соответствующем тяжести суставного синдрома.
- Биопсия лимфатического узла (периферического, по показаниям — внутрибрюшного, внутригрудного), цитологическое и гистологическое исследование препарата тканей лимфоузла:
 - всем пациентам с системными проявлениями и выраженной лимфаденопатией;
 - пациентам без системных проявлений — при наличии выраженной лимфаденопатии и тяжелом общем состоянии, не соответствующем тяжести суставного синдрома.
- Рентгенография пораженных суставов.
- Компьютерная томография пораженных суставов, в том числе крестцово-подвздошных сочленений (у пациентов с подозрением на артрит, ассоциированный с энтезитом, и сакроилеит).
- Ультразвуковое исследование пораженных суставов.
- Магнитно-резонансная томография пораженных суставов, в том числе крестцово-подвздошных сочленений (у пациентов с подозрением на артрит, ассоциированный с энтезитом, и сакроилеит), при длительности болезни менее 6 мес.
- Рентгеноденситометрия поясничного отдела позвоночника пациентам, получающим глюкокортикоидную терапию.
- Сцинтиграфия костей при наличии деструкции в суставах и костях скелета, не типичных для ЮА.
- Трепанобиопсия (при необходимости — открытая) при наличии деструкции в суставах и костях скелета, не типичных для ЮА.
- Артроцентез — как с диагностической, так и с лечебной целью; выполняется только на воспаленных суставах.

- Артроскопия — только при наличии строгих показаний: в случае затруднения диагностики, при рецидивирующем гемартрозе (после исключения заболеваний крови).

Консультации других специалистов

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

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 нед до 3 мес;
- исключение всех других ревматических и неревматических заболеваний.

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТА С ЮА В АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ

Ведение пациента, получающего 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 — 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 нед: — 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 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 суставных и/или внесуставных проявлений болезни.
- Рентгенологическое исследование (по показаниям КТ), суставов, при необходимости — позвоночника, крестцово-подвздошных сочленений — 1 раз в 6 мес.
- 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 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;

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

— 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.
- 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 заболевания.

Ведение пациента, получающего ритуксимаб*

- Осмотр врачом-ревматологом — 1 раз в 14 дней.
- Клинический анализ крови — 1 раз в 14 дней (гемоглобин, число эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ).
- В случае лейкопении и нейтропении с абсолютным числом нейтрофилов менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$:
 - консультация в специализированном ревматологическом отделении, инициировавшем терапию ритуксимабом;
 - введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (филграстим) 5–10 мкг/кг массы тела в сутки подкожно в течение 3–5 дней, при необходимости дольше, до полной нормализации числа лейкоцитов и нейтрофилов.
- В случае фебрильной нейтропении:
 - введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (филграстим) 5–10 мкг/кг массы тела

в сутки подкожно в течение 3–5 дней, при необходимости дольше, до полной нормализации числа лейкоцитов и нейтрофилов;

— назначение антибактериальных препаратов широкого спектра действия для предотвращения развития нейтропенического сепсиса (цефтриаксон 50–100 мг/кг внутримышечно или внутривенно);

— срочная госпитализация в детское ревматологическое отделение Федерального центра, инициировавшее терапию ритуксимабом;

— пропустить плановый прием иммунодепрессантов.

- В случае катаральных явлений, лихорадки:
 - консультация в специализированном ревматологическом отделении, инициировавшем терапию ритуксимабом;
 - компьютерная томография легких для исключения интерстициальной (атипичной) пневмонии (на раннем этапе протекает, как правило, бессимптомно, с последующим развитием дыхательной недостаточности);
 - назначение котримаксозола + триметоприма 15 мг/кг/сутки, кларитромицина 15 мг/кг/сутки, цефтриаксона 50–100 мг/кг внутримышечно или внутривенно;
 - пропустить плановый прием иммунодепрессантов;
 - срочная госпитализация в детское ревматологическое отделение Федерального центра, инициировавшее терапию ритуксимабом.
- Анализ биохимических показателей (общий белок, белковые фракции, концентрация мочевины, креатинина, билирубина, калия, натрия, ионизированного кальция, трансаминаз, щелочной фосфатазы) — 1 раз в 2 нед:
 - 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 нед.
- ЭКГ — 1 раз в 3 мес.

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

- 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 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 нед.
- При развитии лейкопении и нейтропении (снижение абсолютного числа нейтрофилов $\leq 1,5 \times 10^9/\text{л}$):
 - введение рекомбинантного человеческого гранулоцитарного колониестимулирующего фактора 5 мкг/кг в течение 3–5 дней, при необходимости дольше — до полного восстановления числа лейкоцитов и нейтрофилов.
- Анализ биохимических показателей (общий белок, белковые фракции, концентрация мочевины, креатинина, билирубина, калия, натрия, ионизированного кальция, трансаминаз, щелочной фосфатазы) — 1 раз в 2 нед:
 - 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 нед.
- ЭКГ — 1 раз в 3 мес.
- УЗИ брюшной полости, сердца, почек — 1 раз в 6 мес.
- 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 мес (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 мес;
 - контроль через 3 мес;
 - 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.

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТА С ЮА 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.

Ведение пациентов с ювенильным артритом с системным началом (системный ювенильный идиопатический артрит; ILAR)

Системный артрит без активного суставного синдрома

Факторы неблагоприятного прогноза:

— активные системные проявления болезни в течение 6 мес (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.

Лечение

- **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:
 - ◆ диклофенак натрия 2–3 мг/кг/сутки, или
 - ◆ нимесулид 3–5 мг/кг/сутки, или
 - ◆ мелоксикам 7,5–15 мг/сутки.
- **Глюкокортикоиды (ГК):**
 - 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.

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

— не назначаются на этапе обследования, до установления диагноза «Системный артрит» и исключения гемобластоза, лимфопролиферативного заболевания или солидной опухоли, до проведения:

- ◆ биопсии костного мозга;
- ◆ трепанобиопсии (по показаниям);
- ◆ биопсии лимфатического узла (периферического и/или внутрибрюшного — по показаниям);
- ◆ КТ органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза, забрюшинного пространства (с внутривенным болюсным контрастированием по показаниям);
- ◆ МРТ брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза, головного мозга (с внутривенным болюсным контрастированием — по показаниям);
- ◆ радиоизотопного сканирования костей скелета (при подозрении на костные метастазы).

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

— тоцилизумаб по 8 мг/кг/введение — у детей с массой тела \geq 30 кг; по 12 мг/кг/введение — у детей с массой тела < 30 кг внутривенно 1 раз в 2 нед.

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

— тоцилизумаб по 8 мг/кг/введение — у детей с массой тела \geq 30 кг, по 12 мг/кг/введение — у детей с массой тела < 30 кг внутривенно 1 раз в 2 нед +

метотрексат 15–25 мг/м²/введение 1 раз в нед внутримышечно. Предпочтительнее применять раствор для инъекций в градуированных шприцах.

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

— ритуксимаб 375 мг/м²/введение внутривенно 1 раз в нед в течение 4 последовательных недель + метотрексат 15–25 мг/м²/введение 1 раз в нед 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:**

— адалимумаб 40 мг или 24 мг/м²/введение подкожно 1 раз в 2 нед, или

— этанерцепт 0,4 мг/кг/введение подкожно 2 раза в нед.

• **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 не чаще 1 раза в 4 мес;

— 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 мес (в связи с длительным подавляющим воздей-

ствием бетаметазона на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему).

- **Симптоматическая терапия.**
- **Имуноглобулин, содержащий антитела класса G:** — при вторичном парциальном иммунодефиците 2–8 мл/кг (0,2–0,4 г/кг) с интервалом 3–4 нед; если достаточный уровень IgG не достигнут или происходит быстрое его понижение, дозу можно увеличить до 0,5 г/кг или сократить интервал между введениями.
- **Имуноглобулин, содержащий антитела классов G, A и M:** — при сопутствующей инфекции, сепсисе — по 5 мл/кг в течение 3 дней подряд. Необходимость повторного курса зависит от клинического течения болезни; — при вторичном тотальном иммунодефиците на фоне лечения ритуксимабом — по 3–5 мл/кг. В случае необходимости проводят повторный курс после недельного перерыва.
- **Антибактериальные препараты при развитии вторичной инфекции.**
- **Антиагреганты, антикоагулянты, ингибиторы фибринолиза — по показаниям.**

Ведение пациента с гемофагоцитарным синдромом

- **Глюкокортикоиды:** — пульс-терапия метилпреднизолоном 10–30 мг/кг/введение, или — дексаметазон 10–20 мг/м²/сутки в течение 3–5 последовательных дней + преднизолон для перорального приема 1–1,5 мг/кг/сутки.
- **В случае воспалительного ответа, бактериальной инфекции, сопровождающихся сомнительным (0,5–2 нг/мл) или положительным (> 2 нг/мл) значением прокальцитонинового теста даже без очага инфекции, подтвержденной бактериологическим и/или серологическим методом:** — антибактериальные препараты (аминогликозид 3 или 4-го поколения, цефалоспорины 3 или 4-го поколения, карбапенемы и др.); — иммуноглобулин нормальный человеческий, стандартный и содержащий иммуноглобулины классов G, A и M по 0,5–2,0 г/кг/курс.
- **В случае синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания:** — гепарин 100–150 ЕД/кг/сутки внутривенно (круглосуточно) или подкожно 4 раза в сутки под контро-

лем значений активированного частичного тромбопластинового времени, или

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

Ведение пациента с юношеским полиартритом (полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит серонегативный, серопозитивный; олигоартикулярный распространенный псориатический артрит; артрит, ассоциированный с энтезитом [по классификации ILAR])

Факторы неблагоприятного прогноза (наличие хотя бы одного критерия):

- поражение тазобедренных суставов;
- положительный РФ, или
- антитела к циклическому цитрулинированному пептиду (анти-CCP).

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.

Лечение

- **Нестероидные противовоспалительные препараты, НПВП (в виде монотерапии не более 2 мес):**

— диклофенак натрия 2–3 мг/кг/сутки, или

— нимесулид 3–5 мг/кг в сутки, или

— мелоксикам 7,5–15 мг/сутки;

— при купировании болевого синдрома на фоне лечения метотрексатом или генно-инженерными биологическими препаратами НПВП отменить.

- **Внутрисуставное введение глюкокортикоидов:**

— в США и странах Евросоюза для внутрисуставного введения рекомендован триамцинолона гексацетонид не чаще 1 раза в 4 мес;

— 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 мес (в связи с длительным подавляющим воздействием бетаметазона на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему).

- **Иммуносупрессивная и генно-инженерная биологическая терапия.**

- **Метотрексат:**

— 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;

- ◆ при средней активности болезни и наличии факторов неблагоприятного прогноза;

— в дозе 15–25 мг/м²/нед подкожно или внутримышечно через 1 мес лечения НПВП:

- ◆ при низкой активности болезни и наличии факторов неблагоприятного прогноза;

— 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.

- **Лефлуномид* в дозе 0,6 мг/кг/сутки, не выше 20 мг:**

— при высокой активности болезни и отсутствии факторов неблагоприятного прогноза;

— при средней активности болезни и наличии факторов неблагоприятного прогноза.

- **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 :

- ◆ адалимумаб 40 мг или 24 мг/м²/введение подкожно 1 раз в 2 нед в сочетании с метотрексатом 15–25 мг/м²/нед; при непереносимости метотрексата может применяться в виде монотерапии, или

- ◆ этанерцепт по 0,4 мг/кг/введение подкожно 2 раза в нед в сочетании с метотрексатом в дозе 15–25 мг/м²/нед; при непереносимости метотрексата может применяться в виде монотерапии;

- ◆ абатацепт 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).

- **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;

— неэффективность абатацепта в течение 4 мес (если был назначен в качестве первого генно-инженерного биологического препарата):

- ◆ высокая активность болезни и наличие факторов неблагоприятного прогноза;

— неэффективность абатацепта в течение 6 мес:

- ◆ высокая или средняя активность болезни вне зависимости от наличия факторов неблагоприятного прогноза.

- **Абатацепт в дозе 10 мг/кг/введение внутривенно по схеме 0, 2, 4-я нед, далее каждые 4 нед в комбинации с метотрексатом:**

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

— при неэффективности ингибитора ФНО α в течение 4 мес:

- ◆ высокая активность болезни вне зависимости от наличия факторов неблагоприятного прогноза, или

— при неэффективности двух последовательно назначенных ингибиторов ФНО α :

- ◆ при средней или высокой активности болезни вне зависимости от наличия факторов неблагоприятного прогноза, или
- ◆ низкой активности болезни и наличии факторов неблагоприятного прогноза.

- **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.

Ведение пациента

с пауциарткулярным юношеским артритом (ювенильный олигоарткулярный идиопатический артрит; персистирующий псориатический артрит; артрит, ассоциированный с энтезитом [по классификации ILAR])

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.

Лечение

- **Нестероидные противовоспалительные препараты (в виде монотерапии, без внутрисуставных инъекций ГК):**

- Монотерапия (без внутрисуставных инъекций ГК):
 - ◆ при низкой активности болезни,
 - ◆ при отсутствии контрактур в суставах,
 - ◆ при отсутствии факторов неблагоприятного прогноза:
 - ◆ диклофенак натрия 2–3 мг/кг/сутки, или
 - ◆ нимесулид 3–5 мг/кг/сутки, или
 - ◆ мелоксикам 7,5–15 мг/сутки.

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

- **Внутрисуставное введение глюкокортикоидов:**

— в США и странах Евросоюза для внутрисуставного введения рекомендован триамцинолона гексацетонид не чаще 1 раза в 4 мес. Препараты бетаметазона и метилпреднизолона в США и странах ЕЭС 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 мес (в связи с длительным подавляющим воздействием бетаметазона на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему).

- **Иммunosupрессивная и генно-инженерная биологическая терапия:**

— метотрексат по 10–15 мг/м² в нед подкожно или внутримышечно.

- ◆ Назначение сразу после установления диагноза без предшествующей терапии (НПВП, ГК внутрисуставно): при высокой активности

болезни, при наличии факторов неблагоприятного прогноза.

- ◆ Назначение сразу после внутрисуставного введения ГК:
 - ◆ при высокой активности болезни и отсутствии факторов неблагоприятного прогноза;
 - ◆ при средней активности болезни и наличии факторов неблагоприятного прогноза.
 - ◆ Назначение после повторных внутрисуставных инъекций ГК: при средней активности болезни при отсутствии факторов неблагоприятного прогноза, при низкой активности болезни и наличии факторов неблагоприятного прогноза.
- **При неэффективности метотрексата через 3 мес (отсутствие 30% улучшения по критериям Американской коллегии ревматологов [АКР_{педи}], при необходимости — раньше) и/или его непереносимости — ингибиторы ФНО α :**
— привысокой или средней активности болезни и наличии факторов неблагоприятного прогноза:
 - ◆ адалимумаб 40 мг или 24 мг/м²/введение подкожно 1 раз в 2 нед в сочетании с метотрексатом 15–25 мг/м²/нед. При непереносимости метотрексата этанерцепт может применяться в виде монотерапии, или
 - ◆ этанерцепт 0,4 мг/кг/введение подкожно 2 раза в нед. Назначается в сочетании с метотрексатом 15–25 мг/м²/нед. При непереносимости метотрексата может применяться в виде монотерапии.
 - **При неэффективности первого ингибитора ФНО α в течение 4 мес (недостижение стадии неактивной болезни, при необходимости — раньше) и/или его непереносимости — переключение на второй ингибитор ФНО α :**
— адалимумаб 40 мг или 24 мг/м²/введение подкожно 1 раз в 2 нед, или
— этанерцепт 0,4 мг/кг/введение подкожно 2 раза в нед, или
— абатацепт 10 мг/кг/введение внутривенно по схеме 0, 2, 4-я нед, далее каждые 4 нед в комбинации с метотрексатом.
 - **При неэффективности второго ингибитора ФНО α в течение 3 мес (недостижение стадии неактивной болезни, при необходимости — раньше) и/или его непереносимости:**

— абатацепт 10 мг/кг/введение внутривенно по схеме 0, 2, 4-я нед, далее каждые 4 нед в комбинации с метотрексатом.

- **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:**

— адалимумаб 40 мг или 24 мг/м²/введение подкожно 1 раз в 2 нед, или

— этанерцепт 0,4 мг/кг/введение подкожно 2 раза в нед в комбинации с метотрексатом или в качестве монотерапии.

Ведение пациента с увеитом, ассоциированным с ЮА

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

Пациент с увеитом должен наблюдаться у офтальмолога и ревматолога

— местное лечение увеита (проводится офтальмологом).

Факторы неблагоприятного прогноза увеита:

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

Лечение

При остром течении увеита:

- форсаж с дексаметазонсодержащими каплями: по 1 капле 6 раз в день с постепенным снижением дозы (по 1 капле 1 раз в 2 нед) + 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 нед) до полной отмены. Цель — неактивный увеит.

При подостром и вялотекущем течении увеита

Местная терапия

- инстилляци дексаметазона по 1 капле 2–3 раза в день с постепенным снижением дозы (по 1 капле 1 раз в 2 нед) до полной отмены + инстилляци НПВП-содержащих капель: по 1 капле 2–3 раза в день с постепенным снижением дозы (по 1 капле 1 раз в 2 нед) до полной отмены. Цель — неактивный увеит.

- **При неэффективности и при тяжелом пануевите:**
 - парабульбарные инъекции бетаметазона (по 0,5 мл) 1 раз в 10–14 дней:
 - ◆ осложнения парабульбарных инъекций (повреждения глазного яблока (птоз, периокулярный фиброз, фиброз периокулярных мышц, субатрофия ткани клетчатки в орбите, энофтальм);
 - мидриатики короткого действия для профилактики и лечения иридохрусталиковых синехий;
 - мидриацил-содержащие капли: по 1–2 капли 2 раза в день в течение 1 мес. При необходимости курс может быть продлен до 2 мес;
 - при наличии дистрофических изменений — препараты, улучшающие трофику роговицы:
 - ◆ таурин по 1–2 капли 2 раза в день;
 - ◆ декспантенол (мазь закладывают 1 раз в день под веко, на ночь) курсами по 2 мес, затем 2 мес перерыв, затем повторный курс — 2 мес.
 - **При неэффективности (недостижение ремиссии увеита через 3 мес, при необходимости — раньше):**
 - метотрексат 10–15 мг/м²/нед подкожно или внутримышечно.
 - **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 нед в сочетании с метотрексатом или монотерапия, или
 - инфликсимаб* 3–10 мг/кг/введение по схеме 1 раз в 4–8 нед, или
 - циклоспорин А в дозе 3 мг/кг/сутки.
 - **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 нед, далее каждые 4 нед в комбинации с метотрексатом.
 - **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.
 - **При пануевите:**
 - метотрексат 15 мг/м²/нед подкожно (или внутримышечно) + адалимумаб 40 мг или 24 мг/м²/введение подкожно 1 раз в 2 нед.
 - **При неэффективности (недостижение ремиссии увеита через 3 мес, при необходимости раньше):**
 - абатацепт 10 мг/кг/введение внутривенно по схеме: 0, 2, 4-я нед, далее каждые 4 нед в комбинации с метотрексатом.
 - **При активном увеите без суставного синдрома:**
 - метотрексат в дозе 15 мг/м²/нед подкожно или внутримышечно;
 - местное лечение увеита (см. выше).
 - **При неэффективности (недостижение ремиссии увеита через 3 мес):**
 - адалимумаб 40 мг или 24 мг/м²/введение подкожно 1 раз в 2 нед в комбинации с метотрексатом.
 - **При неэффективности (недостижение ремиссии увеита через 3 мес):**
 - абатацепт 10 мг/кг/введение внутривенно по схеме 0, 2, 4-я нед, далее каждые 4 нед в комбинации с метотрексатом.
 - **Глюкокортикоиды перорально:**
 - при неэффективности всех вышеперечисленных противоревматических препаратов — в дозе не более 0,25 мг/кг/сутки в сочетании с перечисленными выше методами лечения.
- Ведение пациента с артритом, ассоциированным с энтезитом и подтвержденным сакроилеитом**
- 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.

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

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.

Лечение

- **Нестероидные противовоспалительные препараты (в виде монотерапии, без внутрисуставных инъекций ГК):**

— Монотерапия (без внутрисуставных инъекций ГК):

- ◆ при низкой активности болезни,
- ◆ при отсутствии контрактур в суставах,
- ◆ при отсутствии факторов неблагоприятного прогноза:
- ◆ диклофенак натрия 2–3 мг/кг/сутки, или
- ◆ нимесулид 3–5 мг/кг/сутки, или
- ◆ мелоксикам 7,5–15 мг/сутки.

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

- **Внутрисуставное введение глюкокортикоидов:**

— в США и странах Евросоюза для внутрисуставного введения рекомендован триамцинолона гексацетонид не чаще 1 раза в 4 мес;

— 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 мес (в связи с длительным подавляющим воздействием бетаметазона на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему).

- **Иммуносупрессивная и генно-инженерная биологическая терапия**

— Сульфасалазин 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 мес (отсутствие 30% улучшения по критериям АКР_{педи}, при необходимости — раньше):**

— метотрексат 10–15 мг/м²/нед внутримышечно или подкожно.

- **При неэффективности метотрексата через 3 мес (отсутствие 30% улучшения по критериям АКР_{педи}, при необходимости — раньше) и/или его непереносимости — ингибиторы ФНО α :**

— при высокой степени активности вне зависимости от наличия факторов неблагоприятного прогноза;

— при средней степени активности болезни и наличии факторов неблагоприятного прогноза:

- ◆ адалимумаб 40 мг или 24 мг/м²/введение подкожно 1 раз в 2 нед, или
- ◆ этанерцепт 0,4 мг/кг/введение подкожно 2 раза в нед.

- **При неэффективности метотрексата через 6 мес (отсутствие 30% улучшения по критериям АКР_{педи}, при необходимости — раньше):**

— при средней степени активности болезни и отсутствии факторов неблагоприятного прогноза:

- ◆ адалимумаб 40 мг или 24 мг/м²/введение подкожно 1 раз в 2 нед, или
- ◆ этанерцепт 0,4 мг/кг/введение подкожно 2 раза в нед.

- **При неэффективности сульфасалазина через 3 мес (отсутствие 30% улучшения по критериям АКР_{педи}, при необходимости — раньше):**

— при высокой степени активности вне зависимости от наличия факторов неблагоприятного прогноза;

— при средней степени активности болезни вне зависимости от наличия факторов неблагоприятного прогноза:

- ◆ адалимумаб 40 мг или 24 мг/м²/введение подкожно 1 раз в 2 нед, или
- ◆ этанерцепт 0,4 мг/кг/введение подкожно 2 раза в нед.

- **При неэффективности сульфасалазина через 6 мес (отсутствие 30% улучшения по критериям АКР_{педи}, при необходимости — раньше):**

— при низкой степени активности болезни и наличии факторов неблагоприятного прогноза:

- ◆ адалимумаб 40 мг или 24 мг/м²/введение подкожно 1 раз в 2 нед, или
- ◆ этанерцепт 0,4 мг/кг/введение подкожно 2 раза в нед.

- **При неэффективности первого ингибитора ФНО α в течение 4 мес (недостижение стадии неактивной болезни, при необходимости — раньше) и/или его непереносимости — переключение на второй ингибитор ФНО α :**

— адалимумаб 40 мг или 24 мг/м²/введение подкожно 1 раз в 2 нед, или

— этанерцепт 0,4 мг/кг/введение подкожно 2 раза в нед.

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 $\leq 1,00$ тыс. — 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 подкожно-жировой клетчатки (целлюлит):**
 - наблюдение хирурга;
 - плановое введение тоцилизумаба пропустить;

- местная терапия;
- антибактериальные препараты широкого спектра действия (амоксциллин, цефалоспорины 3, 4 поколения внутримышечно или внутривенно).

Ведение пациента, получающего ритуксимаб*

- **Условия для лечения ритуксимабом:**
 - осуществляется в специализированном лечебном учреждении, имеющем опыт ведения больных в состоянии выраженной иммуносупрессии;
 - наличие лабораторных и диагностических подразделений для своевременной диагностики состояний, связанных с развитием нежелательных явлений на фоне терапии ритуксимабом, а также отделения реанимации и интенсивной терапии.
- **При назначении ритуксимаба:**
 - ко-тримоксазол + триметоприм перорально в профилактической дозе 5 мг/кг/сутки постоянно, на время лечения ритуксимабом, а также в течение года после его отмены.

Цель — профилактика пневмоцистной инфекции.
- **В случае катаральных явлений, лихорадки и «подкашливания»:**
 - плановое введение ритуксимаба пропустить;
 - компьютерная томография легких для исключения интерстициальной пневмонии;
 - серологическое исследование крови с целью определения антител к пневмоцистам, хламидиям, микоплазмам, вирусу простого герпеса, цитомегаловирусу (ЦМВ), вирусу Эпштейна–Барр;
 - исследование аспирата, мокроты (при ее наличии) для определения антигенов, хламидий, микоплазм, пневмоцист;
 - исследование слюны и мочи, крови методом полимеразной цепной реакции для выявления активной репликации вирусов простого герпеса, ЦМВ, Эпштейна–Барр.
- **В случае интерстициальной пневмонии по данным КТ (еще до получения результатов лабораторных исследований):**
 - ко-тримоксазол + триметоприм 15 мг/кг/сутки внутривенно (по триметоприму) в течение 14–21 дня;
 - кларитромицин 15 мг/кг/сутки внутривенно в течение 14–21 дня;

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

- 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 подкожно-жировой 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).
 - **При развитии туберкулеза на фоне лечения ингибиторами ФНО α :**

- препараты отменить;
- наблюдение у фтизиатра;
- проведение специфической противотуберкулезной химиотерапии;
- от дальнейшего лечения ингибиторами ФНО α воздержаться;
- возобновление генно-инженерной биологической терапии в специализированном ревматологическом стационаре, имеющем опыт лечения генно-инженерными биологическими препаратами;
 - ◆ назначение абатацепта под контролем фтизиатра.

**ОБСЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ
С ПОДТВЕРЖДЕННЫМ ДИАГНОЗОМ
«ЮВЕНИЛЬНЫЙ АРТИТ»
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 SNAQ (оценка качества жизни у детей с ювенильными артритами).
- Клинический анализ крови (лейкоцитарная формула (абсолютное число клеток), число эритроцитов, тромбоцитов, СОЭ) — 1 раз в 10 дней (при необходимости чаще).
- Биохимический анализ крови (активность аминотрансфераз, сывороточная концентрация креатинина, мочевины, билирубина, общего белка, ЛДГ, КФК, калия, натрия, кальция) — 1 раз в 10 дней (при необходимости чаще).
- Иммунологический анализ крови (сывороточная концентрация СРБ, иммуноглобулинов А, М, G, комплемента, антитела к двуспиральной ДНК, АНФ, РФ, антитела к цитрулинированному пептиду) — 2 раза за госпитализацию (при необходимости — чаще).
- Исследование системы гемостаза (при ювенильном артрите с системным началом) — 2 раза за госпитализацию (при необходимости — чаще).
- Клинический анализ мочи — 1 раз в 10 дней.
- Эзофагогастродуоденоскопия с биопсией на *Helicobacter pylori* и морфологической диагностикой для исключения эрозивных, язвенных процессов и гастропатий (по показаниям).
- Компьютерная томография органов грудной клетки (перед назначением любого иммунодепрессанта и/или генно-инженерного биологического препарата).
- ЭКГ — 1 раз за госпитализацию (при необходимости чаще).
- УЗИ органов брюшной полости, почек, сердца — 1 раз за госпитализацию (при необходимости чаще).
- Рентгенденситометрия (по показаниям).
- Рентгенологическое исследование суставов (по показаниям).
- Ультразвуковое исследование суставов (по показаниям).
- Консультация офтальмолога (по показаниям).
- Консультация ортопеда-травматолога, стоматолога, врача лечебной физкультуры, оториноларинголога, фтизиатра и др. (по показаниям).
- **Перед назначением (или сменой) иммунодепрессантов и/или генно-инженерных биологических агентов полное обследование на наличие туберкулеза:**
 - реакция Манту;
 - Диаскинтест;
 - квантифероновый тест;
 - компьютерная томография органов грудной клетки.
- **При выявлении положительных туберкулиновых проб (папула > 5 мм), и/или очага в легких, и/или положительного квантиферонового теста:**
 - консультация фтизиатра;
 - туберкулиновые пробы с разведением для определения активности туберкулезного процесса.
- **При выявлении активного туберкулезного процесса:**
 - наблюдение у фтизиатра;
 - проведение специфической противотуберкулезной химиотерапии;
 - назначение ГИБП противопоказано;
 - метотрексат отменить;
 - у пациентов с системным ЮА при наличии показаний назначение глюкокортикоидных гормонов перорально и/или внутривенно на время проведения специфической химиотерапии;
 - решение вопроса о назначении метотрексата и ГИБП после завершения курса специфической

химиотерапии и разрешения фтизиатра в специализированном ревматологическом стационаре, имеющем опыт лечения ГИБП;

— пациентам с системным артритом назначение тоцилизумаба (ритуксимаба по показаниям);

— пациентам с олиго- и полиартритом без системных проявлений от назначения ингибиторов ФНО α воздержаться;

— назначение абатацепта под контролем фтизиатра.

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

— наблюдение у фтизиатра;

— проведение специфической противотуберкулезной химиотерапии в течение 3-х мес;

— 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 АКР_{педи} 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, компонента, антитела к двуспиральной ДНК, АНФ, РФ, антитела к цитрулинированному пептиду) — 1 раз за госпитализацию (при необходимости чаще).

- Исследование системы гемостаза (при ювенильном артрите с системным началом) — 1 раз за госпитализацию (при необходимости чаще).
- Клинический анализ мочи — 1 раз в 14 дней.
- Эзофагогастродуоденоскопия с биопсией на *H. pylori* и морфологической диагностикой — для исключения эрозивных, язвенных процессов и гастропатий (каждые 6 мес, при необходимости — чаще).
- Компьютерная томография органов грудной клетки — 1 раз за госпитализацию (каждые 6 мес, 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 мес, при необходимости чаще).
- Рентгенологическое исследование суставов каждые 6 мес (при необходимости чаще).
- Ультразвуковое исследование суставов каждые 6 мес (при необходимости чаще).
- Консультация офтальмолога — 1 раз в 3 мес.
- Консультация ортопеда-травматолога, стоматолога, врача лечебной физкультуры, оториноларинголога, фтизиатра и др. (по показаниям).
- Решение вопроса об эндопротезировании тазобедренных суставов (по показаниям)

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

- Костный и фиброзный анкилоз тазобедренного сустава.
- Перекокс таза, влияние на статику позвоночника (сколиоз и кифоз).
- Сужение суставной щели, полная деструкция головки бедренной кости (III–IV рентгенологические стадии).
- Выраженный болевой синдром.
- Ограничение амплитуды движений.
- Сгибательно-приводящие контрактуры.
- Нарушение походки.
- Вторичное укорочение пораженной нижней конечности.

REFERENCES

1. Cassidy J.T., Petty R.E., Laxer R.M., Lindsley C.B. Textbook of pediatric rheumatology. 6 th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2010. P. 794.
2. Baranov A.A. Pediatrics. Clinical recommendations. Moscow: GEOTAR-Media. 2009. Pp. 387–420.
3. Alekseyeva Ye.I., Litvitskiy P.F. Juvenile rheumatoid arthritis. Etiology, pathogenesis, clinical symptoms, algorithms of diagnostics and treatment. Moscow: VEDI. 2007. 360 pp.
4. Alekseyeva Ye.I., Valiyeva S.I., Bzarova T.M. Efficacy and safety of recurrent courses of rituximab in treatment of refractory juvenile rheumatoid arthritis. *Voprosi sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2009; 8 (5): pp. 14–25.
5. Duckers G., Niehues T. The importance of biologicals in the treatment of SoJIA. *Z. Rheumatol*. 2010 Aug; 69 (6): 505–515.
6. Horneff G. Juvenile arthritides. *Z. Rheumatol*. 2010 Oct; 69 (8): 719–736.
7. Bergman G.J., Hochberg M.C., Boers M. et al. Indirect comparison of tocilizumab and other biologic agents in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. *Semin. Arthritis Rheum*. 2010; 39 (6): 425–441.
8. Nam J.L., Winthrop K.L., van Vollenhoven R.F. et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. *Ann. Rheum. Dis*. 2010; 69 (6): 976–986.
9. Papagoras C., Voulgari P.V., Drosos A.A. Strategies after the failure of the first antitumor necrosis factor alpha agent in rheumatoid arthritis. *Autoimmun. Rev*. 2010; 9 (8): 574–582.
10. Jones G. The Ambition trial: tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis. *Expert. Rev. Clin. Immunol*. 2010, Mar; 6 (2): 189–195.
11. Frey N., Grange S., Woodworth T. Population pharmacokinetic analysis of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis. *J. Clin. Pharmacol*. 2010; 50 (7): 754–766.
12. Hirabayashi Y., Ishii T., Harigae H. Clinical efficacy of tocilizumab in patients with active rheumatoid arthritis in real clinical practice. *Rheumatol. Int*. 2010; 30 (8): 1041–1048.
13. De Benedetti F., Brunner H., Ruperto N. et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N. Engl. J. Med*. 2012; 367 (25): 2385–2395.
14. Alekseyeva Ye.I., Denisova R.V., Valiyeva S.I. et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with severe systemic juvenile idiopathic arthritis. *Voprosi sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2011; 10 (3): pp. 24–31.
15. Furst D.E., Keystone E.C., Braun J. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2010. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70 (Suppl. 1): i2–i36.
16. Otten M., Prince F., Twilt M. et al. Delayed clinical response in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with etanercept. *J. Rheumatol*. 2010; 37: 665–667.
17. Lovell D.J., Reiff A., Ilowite N.T., Wallace C.A. et al. Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008 May; 58 (5): 1496–1504.
18. McInnes I.B., O'Dell J.R. State-of-the-art: rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis*. 2010; 69 (11): 1898–1906.
19. Klein A., Horneff G. Treatment strategies for juvenile idiopathic arthritis. *Expert. Opin. Pharmacother*. 2009; 10 (18): 3049–3060.
20. Lovell D.J., Ruperto N., Reiff A. et al. Long-term efficacy and safety of adalimumab for up to 6 years in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2011; 63 (10 Suppl): S99.
21. Breda L., Del Torto M., De Sanctis S., Chiarelli F. (2011) Biologics in children's autoimmune disorders: Efficacy and safety. *Eur J Pediatr*. 2011; 170: 157–167.
22. Foeldvari I., Nielsen S., Kummerle-Deschner J. et al. Tumor necrosis factor-alpha blocker in treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis refractory to second-line agents: results of a multinational survey. *J. Rheumatol*. 2007; 34 (5): 1146–1150.
23. Ruperto N., Lovell D.J., Reiff A., Gamir M., Higgins G., Kone-Paut I. et al. Long-term efficacy and safety of Adalimumab in 4–12 year old patients with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol*. 2011; 9 (Suppl. 1): O26.
24. Lahdenne P., Vahasalo P., Honkanen V. Infliximab or etanercept in the treatment of children with refractory juvenile idiopathic arthritis: An open label study. *Ann Rheum Dis*. 2003; 62: 245–247.
25. Heiligenhaus A. et al. Evidence-based, interdisciplinary guidelines for anti-inflammatory treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int*. 2012; 32: 1121–1133.
26. Beukelman T., Patkar N.M., Saag K.G., Tolleson-Rinehart S., Cron R.Q., DeWitt E.M., Ilowite N.T., Kimura Y., Laxer R.M., Lovell D.J., Martini A., Rabinovich C.E., Ruperto N. 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 Apr; 63 (4): 465–482.
27. 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 Jul; 63 (7): 929–936.
28. Petty R.E., Southwood T.R., Manners P., Baum J. et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J. Rheumatol*. 2004 Feb; 31 (2): 390–392.