



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Юношеский артрит с системным началом

МКБ 10: **M08.2**

Возрастная категория: **дети**

ID: **KP26**

Год утверждения: **2017**

Профессиональные ассоциации:

- **Союз педиатров России**

Оглавление

Оглавление	2
Ключевые слова	4
Список сокращений	5
Термины и определения.....	7
1. Краткая информация.....	8
1.1 Определение.....	8
1.2 Этиология и патогенез	8
1.3 Эпидемиология.....	9
1.4 Кодирование по МКБ 10.....	9
1.5 Классификация	9
2. Диагностика.....	10
2.1 Жалобы и анамнез.....	10
2.2 Физикальное обследование.....	11
2.3 Обследование пациентов с подозрением на юношеский артрит с системным началом	16
2.3.1 Лабораторная диагностика.....	16
2.3.2 Инструментальная диагностика.....	20
2.4 Обследование пациентов с подтвержденным диагнозом юношеский артрит с системным началом в стадии активной болезни.....	25
2.4.1 Лабораторная диагностика.....	25
2.4.2 Инструментальная диагностика.....	28
2.4.3 Иная диагностика	30
2.5 Обследование пациентов в стадии неактивной болезни, получающих НПВП, ГК, иммунодепрессанты и генно-инженерные биологические препараты.....	31
2.5.1 Лабораторная диагностика.....	31
2.5.2. Инструментальная диагностика.....	32
2.5.3. Иная диагностика	34
3. Лечение.....	35
3.1 Консервативное лечение.....	35
3.1.1 сЮА с активными системными проявлениями и артритом разной степени выраженности.....	35
3.1.2 Системный ЮА без активных системных проявлений с артритом разной степени выраженности.....	38
3.1.3 сЮА с гемафагоцитарным синдромом.....	40
3.2 Хирургическое лечение	41

3.3 Немедикаментозное лечение	41
4. Реабилитация.....	42
5. Профилактика и диспансерное наблюдение	42
6. Дополнительная информация, влияющая на исход заболевания/ синдрома	43
6.1 Ведение пациентов в условиях стационара.....	43
6.1.1 Ведение пациентов перед назначением/сменой иммунодепрессантов и/или ГИБП ..	44
6.1.2 Ведение пациентов, получающих ГИБП.....	45
6.1.2.1 Ведение пациентов, получающих тоцилизумаб.....	45
6.1.2.2 Ведение пациентов, получающих ритуксимаб и канакинумаб	46
6.1.2.3 Ведение пациентов, получающих ингибиторы ФНО α	49
6.2 Ведение пациентов в амбулаторных условиях	50
6.2.1. Ведение всех пациентов с юношеским артритом с системным началом.....	50
6.2.2. Ведение пациентов, получающих ГК и иммунодепрессанты	50
6.2.3 Ведение пациентов, получающих генно-инженерные биологические препараты	52
6.2.3.1 Ведение пациентов, получающих ингибиторы ФНО α	52
6.2.3.2 Ведение пациентов, получающих ритуксимаб, канакинумаб	54
6.3 Исходы и прогноз.....	57
Критерии оценки качества медицинской помощи.....	58
Список литературы	61
Приложение А1. Состав рабочей группы	63
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	64
Приложение А3. Связанные документы	66
Приложение Б. Алгоритм ведения пациентов	67
Приложение В. Информация для пациентов.	73
Приложение Г1. Оценка эффективности терапии	86
Приложение Г2. Сроки проведения контроля эффективности терапии сЮА.....	90
Приложение Г3. Расшифровка примечаний	92

Ключевые слова

- Юношеский артрит с системным началом
- Системный ювенильный идиопатический артрит
- Жалобы
- Анамнез
- Физикальное обследование
- Диагностика
- Лечение
- Алгоритмы лечения
- Ведение в стационарных условиях
- Ведение в амбулаторно-поликлинических условиях
- Информация для пациентов

Список сокращений

АКР – Американская коллегия ревматологов
АКРпеди – Педиатрические критерии Американской коллегии ревматологов
анти-Ха – активность анти-десятого фактора свертывания крови
АНФ – Антинуклеарный фактор
ВАШ – Визуальная аналоговая шкала
ГИБП – Генно-инженерные биологические препараты
ГК – Глюкокортикостероиды
ДНК – Дезоксирибонуклеиновая кислота
ИЛ – Интерлейкин
ИЛ6 – Интерлейкин 6
КТ – Компьютерная томография
ЛС – Лекарственное средство
ЛФК – Лечебная физкультура
МРТ – Магнитно-резонансная томография
НПВП – Нестероидные противовоспалительные препараты
ОРИ – Острая респираторная инфекция
РФ – Ревматоидный фактор
СОЭ – Скорость оседания эритроцитов
СРБ – С-реактивный белок
сЮА – Системный юношеский артрит
сЮИА – Ювенильный идиопатический артрит с системным началом
УЗИ – Ультразвуковое исследование
УФО – Ультрафиолетовое облучение
ФНО – Фактор некроза опухоли
ЦМВ – Цитомегаловирус
ЭКГ – Электрокардиография
ЭхоКГ – Эхокардиография
ЮА – Юношеский артрит
CINCA – Младенческое мультисистемное воспалительное заболевание
FCAS – Семейная холодовая крапивница
FMF – Семейная средиземноморская лихорадка
HLA-B27 – Антиген В27 главного комплекса гистосовместимости 1 класса
IgG, M, A – Иммуноглобулины G, M, A
МКД – Мевалоновая ацидурия

MWS – Синдром Макла – Уэлса

PAPA – Синдром PAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis)

per os – Через рот, перорально

TRAPS – Периодическая синдром, ассоциированный с мутацией рецептора фактора некроза опухолей

Термины и определения

1. Краткая информация

1.1 Определение

Юношеский артрит с системным началом (системный ювенильный идиопатический артрит) – это артрит одного и более суставов, который сопровождается (или которому предшествует) подтвержденной перемежающейся лихорадкой продолжительностью не менее 3-х дней в течение минимум 2-х недель в сочетании с одним или более из перечисленных признаков:

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

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

- псориаза (в том числе в анамнезе) у пациента или у его родственников первой линии родства (родители, сибсы);
- артрита, ассоциированного с В27 антигеном (HLA-B27) главного комплекса гистосовместимости 1 класса, у мальчиков в возрасте старше 6 лет;
- анкилозирующего спондилита; артрита, ассоциированного с энтезитом, сакроилиита в сочетании с воспалительными заболеваниями кишечника, синдрома Рейтера; острого переднего увеита или одного из этих заболеваний у родственников первой линии родства;
- положительного РФ класса иммуноглобулинов М (IgM) минимум в 2-х пробах, взятых с интервалом не менее 3 месяцев.

1.2 Этиология и патогенез

Системный ЮА в настоящее время рассматривается в большей степени не как аутоиммунное, а как аутовоспалительное заболевание. В его развитии ведущую роль играет активация врожденного иммунитета. Эффекторными клетками являются макрофаги и нейтрофилы, аутоантитела не выявляются. Для сЮА характерно отсутствие связи с главным комплексом гистосовместимости класса II. В патогенезе центральную роль играет активация врожденной иммунной системы и продукция провоспалительных цитокинов активированными макрофагами (интерлейкинов 6, 1, 18 (ИЛ6, ИЛ1, ИЛ18), фактора некроза опухоли альфа (ФНО α), гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (ГКСФ) и др.). С гиперпродукцией провоспалительных цитокинов связывают развитие клинических проявлений болезни (лихорадка, полиморфная сыпь, серозит, увеличение размеров печени,

селезенки и лимфатических узлов, деструктивный артрит; Гемофагоцитарный синдром, остеопороз) и патологических изменений лабораторных показателей (лейкоцитоз, тромбоцитоз, гиперпродукция амилоида А, гаптоглобина, С-реактивного белка, фибриногена). Развитие гипохромной анемии связывают с гиперпродукцией интерлейкина 6 (ИЛ6). ИЛ6 стимулирует секрецию гепатоцитами гепсидина, который уменьшает всасывание железа в кишечнике и ингибирует его высвобождение из макрофагов, что является причиной развития дефицита железа для эритропоэза и причиной развития анемии. В повышенных концентрациях ИЛ6 блокирует выработку адренокортикотропного гормона, кортизола и гормона роста, что приводит к развитию усталости, сонливости, депрессии, когнитивным расстройствам и отставанию в росте у детей с сЮИА. С гиперпродукцией провоспалительных цитокинов также ассоциируется развитие вторичного амилоидоза – грозного осложнения сЮА.

1.3 Эпидемиология

Истинная распространенность сЮА не известна. В Европе она составляет 0,3-0,8 на 100 000 детей в возрасте до 16 лет. Доля сЮА в структуре юношеского артрита составляет от 5% до 15% в Северной Америке и Европе, 50% – в Японии. В Регистре Министерства здравоохранения Российской Федерации зарегистрировано 963 ребенка с сЮА, что составляет 5,5% в структуре юношеского артрита. сЮА развивается у детей в возрасте от 0 до 18 лет. Пик заболеваемости приходится на возраст 1-5 лет. Мальчики и девочки болеют с одинаковой частотой. Сезонность не прослеживается.

1.4 Кодирование по МКБ 10

M08.2 - Юношеский артрит с системным началом

1.5 Классификация

В соответствии с классификацией ILAR – системный ювенильный идиопатический артрит (сЮИА).

Американская коллегия ревматологов (АКР, 2013) выделяет:

- Системный ЮИА (юношеский артрит с системным началом) с активными системными проявлениями и разной степенью активности артритом
- Системный ЮИА (юношеский артрит с системным началом) без активных системных проявлений и разной степенью активности артрита
- Системный ЮИА с признаками гемофагоцитарного синдрома

2. Диагностика

2.1 Жалобы и анамнез

Жалобы на повышение температуры тела до 38-40°C от одного до нескольких раз в сутки, высыпания на коже, усиливающиеся на высоте лихорадки, слабость, плохое самочувствие на высоте лихорадки, боли в мышцах, боли и/или припухлость в суставах и/или утреннюю скованность.

- Рекомендуется провести анализ гинекологического и акушерского анамнеза матери [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *выяснение наличия урогенитальных и других инфекций (хламидийной, микоплазменной, цитомегаловирусной, герпетической, вируса Эпштейна-Барр и др.), которые могут быть триггерами сЮА у ребенка до и во время беременности. Данные о течение предыдущих беременностей. Необходимо выяснить, имели ли место внутриутробная гибель плода, хроническое невынашивание беременности, преждевременные роды, первичное или вторичное бесплодие. Все эти патологии могут быть следствием внутриутробного инфицирования плода, в частности вирусной и бактериальной инфекцией. Данные о течение настоящей беременности (вредности, с которыми мать имела дело во время беременности, гестозы первой и второй половины, угрозы прерывания на ранних и поздних сроках, анемия беременных, перенесенные заболевания во время беременности). Данные о течение родов (своевременность родов, длительность безводного промежутка, длительность первого и второго периодов родов, характер околоплодных вод, своевременность отделения плаценты и ее качество).*

- Рекомендуется провести анализ анамнеза жизни ребенка [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *особое внимание необходимо обратить на клинические проявления инфекций: конъюнктивит, омфалит, баланит, баланопостит, инфицированные синехии крайней плоти (у мальчиков), цистит, вульвовагинит, вульвит, асимптомная лейкоцитурия, дизурические явления, цистит (у девочек), частые отиты, бронхиты, пневмонии, наличие герпетических высыпаний на лице, частые острые респираторные инфекции (ОРИ), кишечные инфекции. Необходимо обратить внимание на наличие аллергических реакций, а также реакций на профилактические прививки, наличие животных, птиц в доме.*

- Рекомендуется провести анализ наследственного анамнеза [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: Необходимо выявить наличие родственников с ревматическими болезнями (ревматоидным артритом, острой ревматической лихорадкой, системной красной волчанкой, дерматомиозитом, склеродермией и др.), болезнями, ассоциированными с HLA-B27 (болезнь Рейтера, болезнь Бехтерева, болезнь Крона, язвенный колит, псориатическая артропатия).

- Рекомендуется провести анализ анамнеза заболевания [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: Необходимо выяснить, что предшествовало развитию болезни (травма, ОРВИ, бактериальная инфекция, прививка, инсоляция, психологическая травма, урогенитальная, кишечная инфекция, конъюнктивит, бронхолегочная инфекция, отит), получал ли пациент антибактериальные препараты: какие, какова была их доза и продолжительность приема. Оценить характер дебюта (острый или подострый, с поражением или без поражения суставов).

2.2 Физикальное обследование

- Рекомендуется оценить наличие лихорадки [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: температура тела поднимается $\geq 39^{\circ}\text{C}$ однократно или дважды в день в любое время дня, но чаще ближе к вечеру. Иногда сопровождается проливным потом, редко – ознобом, быстро нормализуется или опускается ниже нормальных значений особенно в ранние утренние часы, в дебюте болезни лихорадка может не носить типичного для сЮА характера. При развитии гемофагоцитарного синдрома лихорадка носит гектический характер.

- Рекомендуется провести оценку общего состояния [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: на высоте лихорадки общее состояние детей среднетяжелое, тяжелое. Нередко ребенок кричит от боли в суставах и мышцах, не может перевернуться в постели, отмечается скованность и слабость. При снижении температуры тела самочувствие нормализуется, ребенок становится активным. При развитии гемофагоцитарного синдрома состояние резко ухудшается. Могут развиваться полиорганная недостаточность, нарушение сознания, кома. При тяжелом неконтролируемом течении возможен летальный исход.

- Рекомендуется провести осмотр кожных покровов на наличие сыпи [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

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

- Рекомендуется провести осмотр кожных покровов на наличие васкулита [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: как правило, развивается ладонный и/или подошвенный капиллярит, обуславливающий цианотичную окраску ладоней и стоп, «мраморность» кожных покровов. Возможны локальные ангионевротические отеки, чаще локализующиеся в области кисти.

- Рекомендуется провести пальпацию лимфатических узлов для оценки наличия лимфаденопатии [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: в большинстве случаев выявляется увеличение практически всех групп лимфатических узлов до 4-6 см в диаметре. Лимфатические узлы, как правило, подвижные, безболезненные, не спаянные между собой и с подлежащими тканями, мягко- или плотноэластической консистенции. При развитии гемофагоцитарного синдрома лимфаденопатия резко нарастает.

- Рекомендуется провести перкуссию границ и аускультацию сердца [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: в большинстве случаев у детей старшего возраста вне зависимости от пола, возраста развивается перикардит. Перикардит может предшествовать манифестации артрита, развивается, как правило, на высоте обострения системных проявлений в любые сроки болезни. Длительность эпизода составляет 1-8 недель. Перикардит часто протекает бессимптомно, но может сопровождаться одышкой, болью в области сердца, усиливающейся в горизонтальном положении, иррадиирующей в спину, плечи, шею. При физикальном обследовании выявляются

приглушенность сердечных тонов, тахикардия, расширение границ относительной сердечной тупости, шум трения перикарда.

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

- Рекомендуется провести перкуссию и аускультацию легких [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

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

- Рекомендуется провести перкуссию и пальпацию живота, в том числе печени и селезенки [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

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

- Рекомендуется провести осмотр, пальпацию всех групп суставов, оценить цвет кожи над суставом, местную температуру, наличие отека и боли [4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *у большинства пациентов развивается полиартрит, который характеризуется резистентностью к противоревматической терапии и выраженной функциональной недостаточностью суставов. У пациентов с полиартритом нередко развиваются теносиновиты и синовиальные кисты. Наиболее часто в процесс вовлекаются лучезапястные, коленные и голеностопные суставы. Более чем у 50% больных поражаются также суставы шейного отдела позвоночника, мелкие суставы кистей и челюстно-височные суставы. В дебюте болезни суставной синдром может быть минимальным, его распространенность нарастает в течение нескольких месяцев. В ряде случаев на протяжении нескольких лет суставной синдром не выражен и проявляется артралгиями. Необходимо обследовать суставы на наличие припухлости. Следует оценить температуру кожи над коленными и голеностопными суставами, прикасаясь к ним тыльной стороной пальцев, а затем — разницу температур симметричных участков кожи. При*

одностороннем воспалении суставов всегда определяют разницу температуры кожи.

- Рекомендуется проверить объем пассивных и активных движений в суставах [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *оценка подвижности суставов: в случае отсутствия болезненности в суставах при обычной амплитуде движений необходимо оценить появление боли (защитного напряжения мышц, сопротивления) при максимальной амплитуде движений.*

Оценивают симметричность движений:

- *Шейный отдел позвоночника. Попросить: забросить голову назад (разгибание в норме – 50-60°), достать подбородком до грудины (сгибание в норме – 45°), повернуть голову вправо, влево (ротация в норме 60-80°), положить голову на правое и левое плечо (боковое сгибание - 40°).*
- *Челюстно-височные суставы. Попросить: открыть рот, выдвинуть вперед и назад нижнюю челюсть, произвести боковые движения нижней челюстью из стороны в сторону.*
- *Плечевые суставы. Попросить: поднять руки через стороны вверх, достать правое и левое ухо через затылок, достать правую и левую лопатку противоположной кистью сзади, снять самостоятельно рубашку, майку, причесаться.*
- *Локтевые суставы. Попросить: положить кисти на плечи (в норме угол сгибания не более 20°), разогнуть руку в локтевом суставе (в норме – не менее 180°), проверить пронацию и супинацию (в норме 90°).*
- *Лучезапястные суставы. Проверить: тыльное сгибание (в норме – 70°), ладонное сгибание (в норме – 90°).*
- *Мелкие суставы кистей рук. Попросить: собрать пальцы в кулак (кулак должен быть плотным), снять самостоятельно носки и колготки, расстегнуть и застегнуть пуговицы.*
- *В норме пальцы легко касаются ладони.*
- *Тазобедренные суставы: Проверить: отведение (не менее 140°), приведение (должен коснуться бедрами и коленями груди), ротация наружная и внутренняя (в норме – не менее 40-45°).*

- *Проба на внутреннюю ротацию в тазобедренных суставах. При этом ребёнок лежит на спине с согнутыми под углом 90° тазобедренными и коленными суставами. Держа колени вместе, поворачивают голени кнаружи.*
 - *Почти при всех заболеваниях тазобедренных суставов в первую очередь изменяется внутренняя ротация.*
 - *Коленные суставы. Попросить: согнуть ноги в коленных суставах (должен достать пяткой до ягодицы), сесть на колени и опустить ягодицы на пятки, разогнуть коленные суставы (угол 180°), присесть на корточки.*
 - *Проверить симптом баллотации надколенника.*
 - *Нижние конечности сгибают в коленных суставах. Обычно касание пятками ягодиц происходит без труда. Максимально разгибают нижние конечности в коленных суставах в положении ребёнка на спине.*
 - *Суставы стоп, голеностопные суставы. Проверить: тыльное сгибание (в норме – угол 45°), подошвенное разгибание (в норме – угол 20°), супинация (поворот стопы внутрь – 30°), пронация (поворот стопы кнаружи – 20°). Попросить: встать на цыпочки и пройти, встать на пятки и пройти (в норме ребенок должен сделать это без затруднений). Наблюдают за асимметрией при перемещении лодыжек в разных направлениях. Заметное ограничение сгибания выявляют обычно без затруднений, даже при отсутствии видимой припухлости суставов.*
- *Рекомендуется оценить походку [2, 3, 4, 13].*

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *Варианты походки:*

- *с быстрым переносом массы тела с больной ноги на здоровую (поражение коленных, тазобедренных суставов, стоп). Больной встает на всю стопу или носок (поражение пятки),*
- *«утиная» – переваливающаяся (двустороннее поражение тазобедренных суставов).*

Наблюдение за походкой при ходьбе и беге: хромота у пациента – это важный диагностический ключ для выявления боли или скованности. Указания родителей на наличие хромоты обычно бывают верными, даже если у ребёнка на момент осмотра хромоты нет.

- *Рекомендуется оценить степень поражения мышц [2, 3, 4, 13].*

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: миалгия часто возникает на высоте активности системных проявлений. По выраженности болевого синдрома миалгия превосходит артрит. У некоторых пациентов наблюдается миозит с отеком мышц, болью, повышением концентрации ферментов мышечного распада в крови.

- Рекомендуется у детей с подозрением на сЮА, особенно с активными системными проявлениями без стойкого суставного синдрома, перед назначением противоревматической терапии исключить заболевания, которые могут протекать с похожей клинической симптоматикой [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: Заболевания, которые следует исключить при постановке диагноза: злокачественные новообразования (нейробластому, гемобластозы, лимфопролиферативные заболевания); аутовоспалительные синдромы; воспалительные заболевания кишечника; другие ревматические болезни (системную красную волчанку, дерматополимиозит, узелковый полиартериит, болезнь Кавасаки, саркоидоз, болезнь Кастельмана); иммунодефицитные состояния; инфекционные заболевания (острый воспалительный ответ, бактериальный эндокардит, острую ревматическую лихорадку, иерсиниоз, сальмонеллёз, болезнь кошачьей царапины, токсоплазмоз, болезнь Лайма, боррелиоз, микоплазменную инфекцию, инфекции, вызванные вирусами и группы герпеса и др.); токсико-аллергические реакции на лекарственные препараты.

2.3 Обследование пациентов с подозрением на юношеский артрит с системным началом

Обследование детей с целью проведения **дифференциальной диагностики** значительно шире, чем обследование пациентов с уже установленным диагнозом. Необходимо провести определенные лабораторные тесты и инструментальные исследования.

2.3.1 Лабораторная диагностика

- Рекомендуется проведение клинического анализа крови всем пациентам для установления диагноза [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: Выявляются: лейкоцитоз ($>30-50 * 10^9/l$) с нейтрофильным сдвигом влево, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) (до 100 мм/ч, иногда выше), гипохромная анемия, тромбоцитоз ($>500 * 10^9/l$). При развитии гемофагоцитарного

синдрома развиваются тромбоцитопения, лейкопения, эритропения, снижается показатель СОЭ. Картина клинического анализа крови не является специфичной для сЮА, следовательно, дифференциально-диагностический поиск должен продолжаться.

- Рекомендуется исследование коагуляционного гемостаза при наличии проявлений васкулита, при подозрении на Гемофагоцитарный синдром [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *для гемофагоцитарного синдрома характерно снижение концентрации факторов свертывания крови II, VII, X.*

- При наличии проявлений васкулита, нарушений периферического кровообращения, признаков гемофагоцитарного синдрома рекомендуется проведение коагулограммы [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *для сЮА характерны изменения в системе гемостаза по типу гиперкоагуляции. При развитии гемофагоцитарного синдрома выявляется повышение содержания фибриногена и продуктов деградации фибрина (ранний доклинический признак). В дальнейшем при развитии коагулопатии развиваются признаки гипокоагуляции.*

- Рекомендуется проведение биохимического анализа крови всем пациентам для установления диагноза и исключения других ревматических и неревматических болезней [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *определяются концентрации общего белка, альбумина, общего билирубина (прямая, непрямая фракции), креатинина, мочевины, мочевой кислоты, трансаминаз, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), креатинфосфокиназы (КФК), глюкозы, электролитов (K, Na, Mg, Ca) триглицеридов, ферритина. При развитии гемофагоцитарного синдрома резко повышается концентрация ферритина, триглицеридов, трансаминаз, ЛДГ. Изменения не специфичны для сЮА и гемофагоцитарного синдрома и могут являться признаками онкологического заболевания, что является основанием для продолжения дифференциально-диагностического поиска.*

- Рекомендуется проведение иммунологического анализа крови всем пациентам для установления диагноза, исключения других вариантов юношеского артрита и других ревматических болезней [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *определяются концентрации иммуноглобулинов (Ig) G, A, M, C-реактивного белка (СРБ), ревматоидный фактор (РФ), антистрептолизин О (АСЛО), антинуклеарный фактор (АНФ), антитела к двуспиральной ДНК, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), антитела к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА), SLC70. Также определяется HLA-B27. Концентрации IgM, IgG и СРБ, при сЮА как правило, значительно повышены; АНФ, антитела к двуспиральной ДНК, АЦЦП, АНЦА, SLC70, HLA-B27– отрицательные, уровень комплемента повышен.*

- Рекомендуется проведение клинического анализа мочи, микроскопического исследования осадка мочи, определение белка в моче [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарий: *проводится всем пациентам для дифференциальной диагностики с болезнями почек и исключения других ревматических, неревматических болезней и ятрогенных осложнений. Микро- макрогематурия может быть следствием токсического влияния НПВП и метотрексата на почки; протеинурия может быть проявлением амилоидоза почек. При сЮА, как правило, изменений нет.*

- Рекомендуется проведение молекулярно-генетических исследований крови всем пациентам [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *исследования проводятся для дифференциальной диагностики с моногенными аутовоспалительными синдромами. Определяются мутации генов, отвечающих за развитие семейной средиземноморской лихорадки (FMF), периодического синдрома, ассоциированного с мутацией рецептора фактора некроза опухолей (TRAPS), мевалоновой ацидурии (MKD), семейной холодовой крапивницы (FCAS), синдрома Макла – Уэлса (MWS), младенческого мультисистемного воспалительного заболевания (CINCA), синдрома PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis) (PAPA).*

- Рекомендуется проведение прокальцитонинового теста всем пациентам [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: проводится для дифференциальной диагностики с острым воспалительным ответом (сепсисом). При остром воспалительном ответе значение будет высоким. При сЮА без инфекционных осложнений прокальцитонинный тест – отрицательный.

- Рекомендуется определение иммунофенотипа лимфоцитов [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: проводится пациентам, часто болеющим вирусными, гнойными бактериальными инфекциями, в том числе оппортунистическими инфекциями, для дифференциальной диагностики с иммунодефицитными состояниями. Специфических изменений при сЮА нет.

- Рекомендуется проведение кожной пробы с туберкулином (реакция Манту, Диаскинтест) [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: проводится всем пациентам для исключения инфицированности микобактериями туберкулеза.

- Рекомендуется определение антител классов А, М, G в сыворотке крови к бактериям, которые расцениваются как артритогенная инфекция, всем пациентам для дифференциальной диагностики с кишечными, микоплазменными и хламидийными инфекциями [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: определяют антитела классов А, М, G к *Salmonella enterica*, *Yersinia enterocolitica*, *Y. pseudotuberculosis*, *Chlamydia trachomatis*, *C. psittaci*, *C. pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*.

- Рекомендуется определение антител к *Borrelia burgdorferi* класса М и G в сыворотке крови методом непрямой иммунофлюоресценции [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: проводится пациентам, у которых есть анамнестические данные о походе в лес, проживании в районах, эндемичных по распространению клеща, укусе клеща, для дифференциальной диагностики с боррелиозом [2, 3, 4, 13].

- Рекомендуется молекулярно-биологическое исследование (ПЦР) крови, слюны, мочи на вирусы герпетической группы [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится всем пациентам для дифференциальной диагностики с заболеваниями, вызванными ЦМВ и Эпштейна-Барр-вирусной инфекцией.*

- Рекомендуется молекулярно-биологическое исследование (ПЦР) крови на *Toxoplasma gondii* [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится пациентам, у которых есть данные о наличии контакта с животными, для дифференциальной диагностики с токсоплазмозом.*

- Рекомендуется проведение бактериологического исследования слизи с миндалин и с задней стенки глотки на аэробные и факультативно анаэробные микроорганизмы [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *исследование проводится пациентам, часто болеющим ОРВИ, бронхитами, пневмониями, патологией ЛОР-органов.*

- Рекомендуется проведение микробиологического исследования крови и мочи [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится всем пациентам для дифференциальной диагностики с острым воспалительным ответом (сепсисом) для исключения бактериемии.*

- Рекомендуется проводить исследование кала на кальпротектин [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится пациентам с клиническими признаками воспалительных заболеваний кишечника и/или наличием у родственников первой и/или второй линии родства воспалительных заболеваний кишечника.*

2.3.2 Инструментальная диагностика

- Рекомендуется проведение комплексного ультразвукового исследования (УЗИ) внутренних органов всем пациентам [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводят УЗИ органов брюшной полости, почек, лимфатических узлов. Выявляется увеличение размеров и изменения паренхимы печени и селезенки, лимфаденопатия.*

- Рекомендуется проведение эхокардиографии (ЭхоКГ) всем пациентам [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: при миокардите выявляется дилатация левого желудочка, снижение фракции выброса левого желудочка, гипокинезия задней стенки левого желудочка и/или межжелудочковой перегородки, аортит, признаки относительной недостаточности митрального, аортального и/или трикуспидального клапанов, повышение давления в легочной артерии. При перикардите – сепарация листков перикарда, наличие свободной жидкости в полости перикарда. Эндокард и клапанный аппарат при сЮА, как правило, не поражаются. В случае наличия поражения эндокарда необходимо исключать острую ревматическую лихорадку, септический эндокардит.

- Рекомендуется проведение электрокардиографии (ЭКГ) всем пациентам [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: при наличии миокардита выявляются признаки перегрузки левых и/или правых отделов сердца, повышения давления в легочной артерии. Перикардит в большинстве случаев не сопровождается снижением вольтажа зубцов, подъемом сегмента ST, инверсией зубца T на электрокардиограмме (ЭКГ).

- Рекомендуется проведение ультразвукового исследования пораженных суставов [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: определяется количество синовиальной жидкости, состояние синовиальной оболочки и суставного хряща.

- Рекомендуется проведение рентгенографии пораженных суставов [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: выявляет остеопороз, деструктивные изменения костных структур, изменение суставной щели, целостность суставных поверхностей костей, составляющих сустав, наличие эрозий, узурации суставных поверхностей, кисты, очаги некроза костной ткани, подвывихи, переломы, остеофиты, кальцинаты и др. Необходимо одновременное исследование симметричных суставов. Изменения хрящевой и костной ткани выявляются у большинства пациентов. При рентгенологическом обследовании через 2 года после дебюта болезни у 30% пациентов обнаруживают сужение суставных щелей, у 35% – эрозии, у 10% – нарушение роста костей. Ранние рентгенологические изменения развиваются в лучезапястных, тазобедренных и плечевых суставах. Через 6,5 лет у 39% пациентов

выявляется сужение суставных щелей, у 64% – эрозии, у 25% – нарушение роста костей. При агрессивном течении сЮА развивается анкилоз в лучезапястных и апофизальных суставах шейного отдела позвоночника, а также асептический некроз тазобедренных суставов.

- Рекомендуется проведение компьютерной томографии пораженных суставов [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: проводится пациентам с моноартритом или поражением двух суставов, для дифференциальной диагностики с туберкулезом костей, остеомиелитом, опухолями костей, метастазами в кости.

- Рекомендуется проведение магнитно-резонансной томографии пораженных суставов [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: проводится для дифференциальной диагностики с травматическим повреждением сухожильно-связочного аппарата, менисков, опухолями мягких тканей, выявления роста паннуса, патологических изменений синовиальной оболочки и хряща на ранних стадиях сЮА.

- Рекомендуется проведение эзофагогастродуоденоскопии с биопсией слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: проводится при наличии диспептических явлений и/или длительном применении нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), и/или глюкокортикоидов, и/или иммунодепрессантов.

- Рекомендуется проведение биопсии слизистой оболочки желудка на наличие *Helicobacter pylori* [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: проводится при наличии патологии верхних отделов ЖКТ по данным эзофагогастродуоденоскопии.

- Рекомендуется проведение компьютерной томографии органов грудной полости (при необходимости – с внутривенным болюсным контрастированием) [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится всем пациентам для дифференциальной диагностики с другими ревматическими болезнями, туберкулезом, объемными образованиями.*

- Рекомендуется проведение компьютерной и магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза (при необходимости – с внутривенным болюсным контрастированием) [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится всем пациентам для дифференциальной диагностики с объемными образованиями, лимфопролиферативными заболеваниями, туберкулезом внутрибрюшных лимфатических узлов, гнойным воспалением в брюшной полости.*

- Рекомендуется проведение пункции костного мозга, цитологическое исследование мазка костного мозга, гистологическое и цитохимическое исследование препарата костного мозга, подсчет формулы костного мозга [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится всем пациентам для дифференциальной диагностики с Гемобластозами, лимфопролиферативными заболеваниями, метастатическим поражением костного мозга, при подозрении на Гемофагоцитарный синдром.*

При гемофагоцитозе в пунктате костного мозга определяется большое число макрофагов, фагоцитирующих гемопоэтические клетки.

- Рекомендуется проведение биопсии лимфатического узла (периферического, по показаниям — внутрибрюшного, внутригрудного), цитологическое и гистологическое исследование препарата лимфоузла [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится пациентам с выраженным увеличением размеров периферических и/или внутригрудных, и/или внутрибрюшных лимфатических узлов для дифференциальной диагностики с Гемобластозами, лимфопролиферативными заболеваниями, метастатическим поражением костного мозга.*

- Рекомендуется проведение сцинтиграфии костей [4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится пациентам с очагами деструкции в костях, не типичных для сЮА, для дифференциальной диагностики со злокачественными и доброкачественными опухолями костей и метастатическим поражением костей.*

- Рекомендуется проведение трепанобиопсии [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится пациентам с очагами деструкции в костях, не типичных для сЮА, для дифференциальной диагностики со злокачественными и доброкачественными опухолями костей и метастатическим поражением костей.*

- Рекомендуется проведение консультации гематолога, онколога [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится пациентам с длительной лихорадкой, выраженной лимфаденопатией, оссалгиями и/или упорными артралгиями, и/или тяжелым общим состоянием, и/или гематологическими нарушениями, объемными образованиями, выявленными в процессе обследования, деструктивными изменениями в костях, не типичными для сЮА.*

- Рекомендуется проведение консультации ортопеда-травматолога [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится пациентам с объемными и деструктивными изменениями, а также с деформациями в костях, не типичными для сЮА.*

- Рекомендуется проведение консультации генетика [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится пациентам с множественными малыми аномалиями развития, синдромом дисплазии соединительной ткани, подозрением на аутовоспалительные синдромы.*

После проведенного обследования устанавливается диагноз юношеский артрит с системным началом: с активными системными проявлениями и разной степенью выраженности артрита; без активных системных проявлений и разной степенью выраженности артрита; с гемофагоцитарным синдромом.

Для гемофагоцитарного синдрома характерны: плохо купирующаяся фебрильная или гектическая лихорадка; нарастание размеров периферических лимфатических узлов, печени, селезенки; петехиальная сыпь; в тяжелых случаях – нарушения сознания, кома, кровотечение из слизистых оболочек. В клиническом анализе крови – тромбоцитопения, лейкопения, эритропения, снижение показателя СОЭ. В биохимическом анализе крови – повышение концентрации ферритина, триглицеридов, трансаминаз, ЛДГ. При исследовании коагуляционного гемостаза на ранних стадиях – повышение содержания фибриногена и продуктов деградации фибрина (ранний доклинический признак). При развитии

коагулопатии потребления – снижение концентрации факторов свертывания крови II, VII, X.

2.4 Обследование пациентов с подтвержденным диагнозом юношеский артрит с системным началом в стадии активной болезни

2.4.1 Лабораторная диагностика

- Рекомендуется проведение клинического анализа крови [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: проводится всем пациентам для выявления активности болезни. Выявляются лейкоцитоз, тромбоцитоз, гипохромная анемия, повышение СОЭ. При гемофагоцитарном синдроме – лейкопения и/или тромбоцитопения, и/или эритропения, возможно снижение СОЭ. Одно-, двух или трехростковая цитопения может быть также нежелательным проявлением лечения НПВП и/или метотрексатом, и/или генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП).

- Рекомендуется проведение исследования коагуляционного гемостаза [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: проводится пациентам при подозрении на Гемофагоцитарный синдром (см. выше).

- Рекомендуется проведение коагулограммы [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: проводится всем пациентам при наличии проявлений васкулита, нарушений периферического кровообращения, признаков гемофагоцитарного синдрома (см. выше).

- Рекомендуется проведение анализа мочи клинического, микроскопического исследования осадка мочи, определения белка в моче [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: проводится всем пациентам. Как правило, при сЮА патологические изменения не выявляются. Наличие протеинурии может свидетельствовать о развитии амилоидоза почек. Наличие изолированной микрогематурии может быть нежелательным проявлением лечения НПВП и /или метотрексатом.

- Рекомендуется проведение биохимического анализа крови [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: проводится всем пациентам. Определяется концентрации общего белка, железа, ионизированного кальция, альбумина, общего билирубина (прямая, непрямая фракции), креатинина, мочевины, мочевой кислоты, трансаминаз, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), креатинфосфокиназы (КФК), электролитов, триглицеридов, ферритина. Повышение креатинина и/или мочевины, и/или трансаминаз может быть нежелательным проявлением лечения НПВП и/или метотрексатом, и/или ГИБП.

- Рекомендуется проведение прокальцитонинового теста [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: проводится пациентам, получающим иммунодепрессанты и/или ГК, и/или ГИБП, при клинических проявлениях острого воспалительного ответа (сепсиса). Прокальцитонин тест будет положительным при присоединении инфекции и развитии острого воспалительного ответа.

- Рекомендуется проведение иммунологического анализа крови [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: проводится всем пациентам. Определяются концентрации иммуноглобулинов (Ig) G, A, M, C-реактивного белка, ревматоидного фактора, антистрептолизина O, антинуклеарного фактора, антител к двуспиральной ДНК, комплемента. Концентрации IgM, IgG и СРБ, комплемента, как правило, повышены. Появление положительных антинуклеарного фактора и антител к двуспиральной ДНК у пациентов, получающих ингибиторы фактора некроза опухолей (ФНО) α, свидетельствует о нежелательном явлении – волчаночно-подобной реакции.

- Рекомендуется определение иммунофенотипа лимфоцитов [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: проводится всем пациентам, в том числе получающим ГИБП и/или ГК и/или иммунодепрессанты, часто болеющим вирусными, гнойными бактериальными инфекциями, в том числе оппортунистическими, для исключения иммунодефицитного состояния.

- Рекомендуется проведение кожной пробы с туберкулином (реакция Манту, Диаскинтест) [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: проводится всем пациентам для исключения инфицированности микобактериями туберкулеза перед назначением противоревматической терапии

или ее коррекцией, а также пациентам, получающим ГК и/или иммунодепрессанты, и/или ГИБП, 1 раз в 6 месяцев, для исключения туберкулезной инфицированности.

- Рекомендуется определение антител классов А, М, G в крови к *Salmonella enterica*, *Yersinia enterocolitica*, *Y. pseudotuberculosis*, *Chlamydia trachomatis*, *C. psittaci*, *C. pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится всем пациентам, перед назначением/коррекцией противоревматической терапии. Пациентам, получающим ГК и/или иммунодепрессанты, и/или ГИБП, а также пациентам с данными о перенесенной в течение последнего месяца кишечной инфекции, и/или клиническими проявлениями кишечной, и/или хламидийной, и/или микоплазменной инфекции. Обследование на хламидийную и микоплазменную инфекцию проводится также пациентам с очаговой и/или интерстициальной пневмонией.*

- Рекомендуется проведение молекулярно-биологического исследования (ПЦР) крови, слюны, мочи на вирусы герпетической группы [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится всем пациентам перед назначением/коррекцией противоревматической терапии, пациентам, получающим глюкокортикостероиды (ГК) и/или иммунодепрессанты, и/или ГИБП, пациентам с клиническими проявлениями герпетической инфекции, пациентам с интерстициальной пневмонией.*

- Рекомендуется проведение бактериологического исследования слизи с миндалин и с задней стенки глотки на аэробные и факультативно анаэробные микроорганизмы [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится всем пациентам, перед назначением/коррекцией противоревматической терапии, пациентам, получающим ГК и/или иммунодепрессанты, и/или ГИБП, а также пациентам, часто болеющим ОРВИ, бронхитами, пневмониями, патологией ЛОР органов, перед назначением противоревматической терапии.*

- Рекомендуется проведение определения антител класса М, G к пневмоцистам [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится пациентам с очаговой и/или интерстициальной пневмонией, получающим ГК и/или иммунодепрессанты, и/или ГИБП.*

- Рекомендуется проведение микроскопического исследования смывов из зева/мокроты на пневмоцисты [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится пациентам с очаговой и/или интерстициальной пневмонией, получающим ГК и/или иммунодепрессанты, и/или ГИБП.*

- Рекомендуется проведение микробиологического исследования крови и мочи [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится всем пациентам, с клиническими и лабораторными признаками острого воспалительного ответа (сепсиса).*

- Рекомендуется проведение исследования кала на кальпротектин [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится пациентам, у которых появились клинические проявления воспалительных заболеваний кишечника.*

2.4.2 Инструментальная диагностика

- Рекомендуется проведение комплексного ультразвукового исследования внутренних органов [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *включает УЗИ органов брюшной полости, почек. Проводится всем пациентам перед назначением/коррекцией противоревматической терапии, пациентам, получающим ГК и/или иммунодепрессанты, и/или ГИБП.*

- Рекомендуется проведение эхокардиографии (см. выше) [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится всем пациентам, перед назначением/коррекцией противоревматической терапии, пациентам, получающим ГК и/или иммунодепрессанты, и/или ГИБП.*

- Рекомендуется проведение электрокардиографии [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится всем пациентам, перед назначением/коррекцией противоревматической терапии, а также пациентам, получающим ГК и/или иммунодепрессанты, и/или ГИБП.*

- Рекомендуется проведение ультразвукового исследования суставов всем пациентам с активным артритом (см. выше) [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: см. выше.

- Рекомендуется проведение рентгенографии/компьютерной томографии пораженных суставов [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится перед назначением/коррекцией противоревматической терапии, а также пациентам, получающим ГК и/или иммунодепрессанты, и/или ГИБП, не чаще 1 раза в 6 мес.*

- Рекомендуется проведение магнитно-резонансной томографии пораженных суставов [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится пациентам с островоспалительными изменениями в суставах с длительностью болезни до 12 месяцев перед назначением/коррекцией противоревматической терапии, а также пациентам, получающим ГК и/или иммунодепрессанты, и/или ГИБП.*

- Рекомендуется проведение эзофагогастродуоденоскопии с биопсией слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится при наличии диспептических явлений и/или длительном применении НПВП, и/или глюкокортикоидов, и/или иммунодепрессантов.*

- Рекомендуется проведение биопсии слизистой оболочки желудка на наличие *Helicobacter pylori* [4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится при наличии патологии верхних отделов ЖКТ по данным эзофагогастродуоденоскопии.*

- Рекомендуется проведение компьютерной томографии органов грудной полости [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится всем пациентам перед назначением/коррекцией противоревматической терапии, а также пациентам, получающим ГК и/или иммунодепрессанты, и/или ГИБП 1 раз в 6 мес. для исключения туберкулеза легких.*

- Рекомендуется проведение остеоденситометрии [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится пациентам, получающим или получавшим глюкокортикоиды, для выявления остеопении/остеопороза.*

2.4.3 Иная диагностика

Консультации специалистов с целью диагностики и лечения проявлений основного заболевания, сопутствующей патологии и/или осложнений.

- Рекомендуется проведение консультации окулиста с обязательной биомикроскопией глаза [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится всем пациентам для исключения увеита, а также пациентам, получающим глюкокортикоиды для исключения осложненной катаракты.*

- Рекомендуется проведение консультации эндокринолога [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится пациентам с задержкой роста, полового развития и сопутствующей эндокринологической патологией, а также пациентам, получающим ГК.*

- Рекомендуется проведение консультации оториноларинголога [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится пациентам, часто болеющим ОРВИ, патологией ЛОР органов, а также пациентам с очагами хронической инфекции в ЛОР-органах перед назначением/коррекцией противоревматической терапии, пациентам, получающим ГК и/или иммунодепрессанты, и/или ГИБП.*

- Рекомендуется проведение консультации стоматолога при наличии патологии полости рта [4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

- Рекомендуется проведение консультации фтизиатра [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: проводится пациентам с положительными результатами туберкулиновых проб, очаговыми, инфильтративными изменениями в легких перед назначением/коррекцией противоревматической терапии, пациентам, получающим ГК и/или иммунодепрессанты, и/или ГИБП.

- Рекомендуется проведение консультации ортопеда-травматолога [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: проводится пациентам с функциональной недостаточностью суставов, нарушением роста костей в длину, подвывихах, болью в спине, а также для решения вопроса о проведении реконструктивных операций и протезирования суставов.

2.5 Обследование пациентов в стадии неактивной болезни, получающих НПВП, ГК, иммунодепрессанты и генно-инженерные биологические препараты.

2.5.1 Лабораторная диагностика

- Рекомендуется проведение клинического анализа крови [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: проводится всем пациентам для выявления активности болезни и контроля безопасности противоревматических препаратов. Показатели клинического анализа крови должны быть в пределах нормальных значений. Одно-, двух или трехростковая цитопения может быть, в числе прочего, нежелательным проявлением лечения НПВП и/или метотрексата, и/или ГИБП.

- Рекомендуется проведение биохимического анализа крови всем пациентам [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: определяются концентрации общего белка, железа, ионизированного кальция, альбумина, общего билирубина (прямая, непрямая фракции), креатинина, мочевины, мочевой кислоты, трансаминаз, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), креатинфосфокиназы (КФК), электролитов, триглицеридов, ферритина. Повышение концентраций креатинина и/или мочевины, и/или трансаминаз может быть нежелательным проявлением лечения НПВП и/или метотрексатом, и/или ГИБП.

- Рекомендуется проведение бактериологического исследования слизи с миндалин и задней стенки глотки на аэробные и факультативно анаэробные микроорганизмы [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: проводится всем пациентам, получающим ГК и/или иммунодепрессанты, и/или ГИБП, а также пациентам, часто болеющим ОРВИ, бронхитами, пневмониями, патологией ЛОР органов.

- Рекомендуется проведение определения антител класса М, G к пневмоцистам [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: проводится пациентам с очаговой и/или интерстициальной пневмонией, получающим ГК и/или иммунодепрессанты, и/или ГИБП.

- Рекомендуется проведение микроскопического исследования смывов из зева/мокроты на пневмоцисты [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: проводится пациентам с очаговой и/или интерстициальной пневмонией, получающим ГК и/или иммунодепрессанты, и/или ГИБП.

- Рекомендуется проведение анализа мочи клинического, микроскопического исследования осадка мочи, определения белка в моче [4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: наличие изолированной микрогематурии может быть нежелательным явлением лечения НПВП и /или метотрексатом. Наличие протеинурии может свидетельствовать о развитии вторичного амилоидоза почек.

2.5.2. Инструментальная диагностика

- Рекомендуется проведение электрокардиографии [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: проводится всем пациентам, получающим ГК и/или иммунодепрессанты, и/или ГИБП.

- Рекомендуется проведение комплексного ультразвукового исследования внутренних органов [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится всем пациентам, получающим НПВП и/или ГК, и/или иммунодепрессанты, и/или ГИБП. Включает УЗИ органов брюшной полости, почек.*

- Рекомендуется проведение эхокардиографии (см. выше) [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится всем пациентам, получающим ГК и/или иммунодепрессанты, и/или ГИБП.*

- Рекомендуется проведение эзофагогастродуоденоскопии с биопсией слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки [4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится всем пациентам при наличии диспептических явлений и/или длительном применении НПВП, и/или глюкокортикоидов, и/или иммунодепрессантов, и/или ГИБП.*

- Рекомендуется проведение биопсии слизистой оболочки желудка на наличие *Helicobacter pylori* [4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится при наличии патологии верхних отделов ЖКТ по данным эзофагогастродуоденоскопии.*

- Рекомендуется проведение компьютерной томографии органов грудной полости [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится всем пациентам, получающим ГК и/или иммунодепрессанты, и/или ГИБП.*

- Рекомендуется проведение рентгенографии/компьютерной томографии суставов [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится всем пациентам с активным артритом в анамнезе для определения степени костно-хрящевой деструкции не чаще 1 раза в 12 мес.*

- Рекомендуется проведение остеоденситометрии [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится всем пациентам, получающим или получавшим глюкокортикоиды, для выявления остеопении/остеопороза.*

2.5.3. Иная диагностика

- Рекомендуется проведение консультации других специалистов с целью диагностики и лечения проявлений основного заболевания, сопутствующей патологии и/или осложнений [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

- Рекомендуется проведение консультации окулиста с обязательной биомикроскопией глаза [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится всем пациентам для исключения увеита, а также пациентам, получающим глюкокортикоиды для исключения осложненной катаракты.*

- Рекомендуется проведение консультации эндокринолога [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится пациентам с задержкой роста, полового развития и сопутствующей эндокринологической патологией.*

- Рекомендуется проведение консультации оториноларинголога [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится пациентам, часто болеющим ОРВИ, патологией ЛОР органов, а также пациентам с очагами хронической инфекции в ЛОР-органах перед назначением/коррекцией противоревматической терапии, пациентам, получающим ГК и/или иммунодепрессанты, и/или ГИБП.*

- Рекомендуется проведение консультации стоматолога при наличии патологии полости рта [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

- Рекомендуется проведение консультации фтизиатра [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *проводится пациентам с положительными результатами туберкулиновых проб, очаговыми, инфильтративными изменениями в легких.*

- Рекомендуется проведение консультации ортопеда-травматолога [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: проводится пациентам с функциональной недостаточности суставов, нарушением роста костей в длину, подвывихах, болью в спине; а также для решения вопроса о проведении реконструктивных операций и протезирования суставов.

- Рекомендуется проведение консультации врача лечебной физкультуры [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: проводится пациентам для разработки программы реабилитации.

3. Лечение

3.1 Консервативное лечение

3.1.1 сЮА с активными системными проявлениями и артритом разной степени выраженности

- Рекомендуется назначение нестероидных противовоспалительных препаратов всем пациентам на этапе обследования при наличии лихорадки и болевого синдрома [14].

Уровень достоверности доказательств D

- **Комментарии:** Рекомендуется применять:
 - диклофенак натрия (M01AB) жс^{вк} (с 6 лет) 2–3 мг/кг/сутки, или
 - нимесулид (M01AX) (с 12 лет) 3–5 мг/кг/сутки, или
 - мелоксикам (M01AC) (с 15 лет) 7,5–15 мг/сутки.
- Не рекомендуется проведение монотерапии НПВП более 1 мес. у всех пациентов.
- Рекомендуется назначение глюкокортикоидов (ГК) (H02AB) при опасных для жизни системных проявлениях (стойкая фебрильная или гектическая лихорадка и/или кардит, и /или пневмонит, и/или серозит) [14].

Уровень достоверности доказательств C

- **Комментарии:** рекомендуется проведение пульс-терапии метилпреднизолоном^{жс, вк} в дозе 10–30 мг/кг/введение в течение 3, при необходимости — 5 дней подряд. При неэффективности пульс-терапии метилпреднизолоном (при персистировании кардита, серозита, угрозы развития гемофагоцитарного синдрома) рекомендуется применение преднизолона перорально в дозе 0,5-2 мг/кг в сутки. Не рекомендуется проведение монотерапии глюкокортикоидами дольше 2- 4 нед.

- Не рекомендуется назначение глюкокортикоидов (перорально, внутривенно, внутрисуставно) до исключения онкологических заболеваний (см. разделы 2, 3) [14].

Уровень достоверности доказательств D

- Рекомендуется внутрисуставное введение глюкокортикоидов на любом этапе болезни (при наличии показаний) в качестве сопутствующей терапии [14].

Уровень достоверности доказательств C

Комментарии: для введения рекомендуются бетаметазон или триамцинолон

- *ацетонид не чаще 1 раза в 4 мес. В случае обострения артрита чаще, чем 1 раз в 4 мес. внутрисуставное введение глюкокортикоидов не рекомендуется. Не рекомендуется внутрисуставное введение глюкокортикоидов при полиартрите.*
- Рекомендуется назначение иммунодепрессантов и генно-инженерных биологических препаратов[14].

Уровень достоверности доказательств A

- **Комментарии:** не рекомендуется назначение иммунодепрессантов и ГИБП до исключения онкологических заболеваний (см. разделы 2,3).
- Рекомендуется назначение тоцилизумаба. Детям с массой тела ≥ 30 кг рекомендуется назначение тоцилизумаба (L04AC)^{ж, вк} 8 мг/кг/введение; детям с массой тела < 30 кг – 12 мг/кг/введение внутривенно 1 раз в 2 нед[14].

Уровень достоверности доказательств A

- **Комментарии:** назначение тоцилизумаба рекомендуется на любом этапе болезни при неэффективности НПВП и/или ГК, и/или метотрексата, а также детям, ранее, не получавшим ГК и метотрексат. При отсутствии активного артрита рекомендуется проведение монотерапии тоцилизумабом; при наличии активного артрита рекомендуется сочетание тоцилизумаба в той же дозе с метотрексатом в дозе 15 мг/м² 1 раз в неделю подкожно. Предпочтительнее применять раствор для инъекций в градуированных шприцах.

Контроль эффективности терапии – см. Приложение Г2.

- Рекомендуется назначение канакиумаба в дозе 4 мг/кг подкожно 1 раз в 4 недели при неэффективности НПВП и/или ГК, и/или метотрексата[14].

Уровень достоверности доказательств A

Комментарии: контроль эффективности терапии – см. Приложение Г2.

- Рекомендуется переключение на канакинумаб в дозе 4 мг/кг подкожно 1 раз в 4 недели[14].

Уровень достоверности доказательств А

- **Комментарии:** назначение канакинумаба рекомендуется при неэффективности тоцилизумаба в сочетании (или без) с метотрексатом (наличие системных проявлений, отсутствие 30% улучшения по критериям АКР педи через 3 мес. и стадии неактивной болезни по критериям С. Wallace – через 6 мес.).

Контроль эффективности терапии – см. Приложение Г2.

- Рекомендуется переключение на ритуксимаб (L01XC)1* ж, вк в дозе 375 мг/м² поверхности тела в неделю в течение 4-х последовательных недель + метотрексат 10-15 мг/м²/введение 1 раз в нед. внутримышечно или подкожно [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

- **Комментарии:** переключение на ритуксимаб рекомендуется при неэффективности тоцилизумаба, метотрексата и канакинумаба (наличие системных проявлений, отсутствие 30% улучшения по критериям АКР педи через 3 мес. и стадии неактивной болезни по критериям С. Wallace – через 6 мес.).

- *Инфузии ритуксимаба рекомендуется проводить 1 раз в 22-24 недели при сохраняющейся активности заболевания. Если после 3-й инфузии ритуксимаба не достигнута стадия неактивной болезни/ремиссия, лечение рекомендуется прекратить.*

Контроль эффективности терапии – см. Приложение Г2.

- Рекомендуется переключение на ингибиторы ФНО α: назначение адалимумаба (L04AB)^{жс, вк} детям с 13 до 17 лет в дозе 40 мг 1 раз в 2 недели, а детям с 4 до 12 лет – в дозе 24 мг/м² поверхности тела, максимальная доза составляет 40 мг., или этанерцепта (L04AB)^{жс, вк} 0,4 мг/кг/введение подкожно 2 раза в нед. или 0,8 мг/кг/введение 1 раз в неделю[14].

Уровень достоверности доказательств С

¹ * - 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.

- **Комментарии:** *рекомендуется назначение ингибиторов ФНО α при парциальной неэффективности тоцилизумаба, канакинумаба, ритуксимаба (ремиссии системных проявлений в течение года и рецидивирующем артрите).*
- Рекомендуется применение ингибиторов ФНО α в комбинации с метотрексатом в дозе 15 мг/м² 1 раз в неделю подкожно [14].

Уровень достоверности доказательств В

Комментарии: *контроль эффективности терапии – см. Приложение Г1.*

3.1.2 Системный ЮА без активных системных проявлений с артритом разной степени выраженности

- Рекомендуется назначение нестероидных противовоспалительных препаратов всем пациентам на этапе обследования при наличии лихорадки и болевого синдрома [14].

Уровень достоверности доказательств D

- **Комментарии:** *Рекомендуется применять:*
 - *диклофенак натрия (M01AB)^{жс, вк} (с 6 лет) 2–3 мг/кг/сутки, или*
 - *нимесулид (M01AX) (с 12 лет) 3–5 мг/кг/сутки, или*
 - *мелоксикам (M01AC) (с 15 лет) 7,5–15 мг/сутки.*
- *Не рекомендуется проведение монотерапии НПВП не более 1 мес. у всех пациентов с сохраняющейся активностью болезни.*
- Рекомендуется внутрисуставное введение глюкокортикоидов на любом этапе болезни (при наличии показаний) в качестве сопутствующей терапии [14].

Уровень достоверности доказательств С

- **Комментарии:** *для введения рекомендуются бетаметазон или триамцинолон ацетонид не чаще 1 раза в 4 мес. В случае обострения артрита чаще, чем 1 раз в 4 мес внутрисуставное введение глюкокортикоидов не рекомендуется. Не рекомендуется внутрисуставное введение глюкокортикоидов при полиартрите.*
- Рекомендуется назначение метотрексата 15 мг/м² 1 раз в неделю подкожно в градуированных шприцах [14].

Уровень достоверности доказательств С

Комментарии: *Контроль эффективности терапии – см. Приложение Г2.*

- Рекомендуется применение тоцилизумаба (L04AC)^{ж, вк} у детей с массой тела ≥ 30 кг 8 мг/кг/введение; у детей с массой тела < 30 кг – 12 мг/кг/введение внутривенно 1 раз в 2 нед. в сочетании с метотрексатом в дозе 15 мг/м² 1 раз в неделю подкожно[14].

Уровень достоверности доказательств В

- **Комментарии:** применение тоцилизумаба рекомендуется при неэффективности метотрексата (отсутствие 30% улучшения по критериям АКРпеди через 3 мес. и стадии неактивной болезни по критериям С. Wallace – через 6 мес., и/или обострении системных проявлений на любом этапе лечения).

Контроль эффективности терапии – см. Приложение Г2.

- Рекомендуется переключение на ингибиторы ФНО α . Адалimumаб (L04AB)^{жс, вк} детям с 13 до 17 лет рекомендуется назначать в дозе 40 мг 1 раз в 2 недели, а детям с 4 до 12 лет – в дозе 24 мг/м² поверхности тела, максимальная доза составляет 40 мг. Этанерцепт (L04AB)^{жс, вк} рекомендуется назначать в дозе 0,4 мг/кг/введение подкожно 2 раза в нед. или 0,8 мг/кг/введение 1 раз в неделю [14].

Уровень достоверности доказательств – D

- **Комментарии:** назначение ингибиторов ФНО α рекомендуется при неэффективности тоцилизумаба в сочетании с метотрексатом (отсутствие 30% улучшения по критериям АКРпеди через 3 мес. и стадии неактивной болезни по критериям С. Wallace – через 6 мес.).

Контроль эффективности терапии – см. Приложение Г2.

- Рекомендуется переключение на канакинумаб в дозе 4 мг/кг подкожно 1 раз в 4 недели[14].

Уровень достоверности доказательств В

- **Комментарии:** назначение канакинумаба рекомендуется при неэффективности тоцилизумаба, ингибиторов ФНО α в сочетании с метотрексатом (отсутствие 30% улучшения по критериям АКРпеди через 3 мес. и стадии неактивной болезни по критериям С. Wallace – через 6 мес., и/или обострении системных проявлений):

Контроль эффективности терапии – см. Приложение Г2.

- Рекомендуется переключение на ритуксимаб (L01XC)2* ^{ж,вк} 375 мг/м² поверхности тела в неделю в течение 4-х последовательных недель в сочетании с метотрексатом 10-15 мг/м²/введение 1 раз в нед. внутримышечно или подкожно [14].

Уровень достоверности доказательств D

- **Комментарии:** *назначение ритуксимаба рекомендуется при неэффективности тоцилизумаба, ингибиторов ФНО α, канакинумаба в сочетании с метотрексатом (отсутствие 30% улучшения по критериям АКРпеди через 3 мес. и стадии неактивной болезни по критериям С. Wallace – через 6 мес., и/или обострении системных проявлений).*
- *Инфузии ритуксимаба рекомендуется проводить 1 раз в 22-24 недели при сохраняющейся активности заболевания. Если после 3-й инфузии ритуксимаба не достигнута стадия неактивной болезни/ремиссия, лечение рекомендуется прекратить.*

Контроль эффективности терапии – см. Приложение Г2.

3.1.3 сЮА с гемафагоцитарным синдромом

- Рекомендуется назначение глюкокортикоидов.
- Рекомендуется проведение пульс-терапии метилпреднизолоном 10–30 мг/кг/введение, или назначение дексаметазона ^{ж,вк} 10–20 мг/м²/сутки в сочетании (или без) с преднизолоном для перорального приема 1–2 мг/кг/сутки и/или ингибитором кальциневрина 3-5 мг/кг/сутки [14].

Уровень достоверности доказательств С

Комментарии: *доза дексаметазона снижается постепенно после купирования клинических и лабораторных признаков гемафагоцитарного синдрома*

- Рекомендуется назначение иммуноглобулина нормального человеческого натурального 2 г/кг внутривенно [14].

Уровень достоверности доказательств D

² * - 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.

Комментарии: *вся курсовая доза иммуноглобулина вводится одномоментно*

- Рекомендуется назначение антибактериальных препаратов (аминогликозид^{жс,вк} 3-го или 4-го поколения, цефалоспорины^{жс} 3-го или 4-го поколения, карбапенемы^{жс} и др.); и иммуноглобулина нормального человеческого натурального^{жс,вк}, содержащего иммуноглобулины классов G, A и M по 0,5–2,0 г/кг/курс [2, 3, 4].

Уровень достоверности доказательств D

- **Комментарии:** *назначение антибактериальных препаратов в сочетании иммуноглобулином нормальным человеческим натуральным рекомендуется в случае развития острого воспалительного ответа на фоне 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. После купирования гемофагоцитарного синдрома рекомендуется проведение терапии в соответствии с установленным вариантом сЮА (см. выше). Контроль эффективности терапии проводится через 1 неделю, 1, 3 месяца и далее каждые 6 месяцев.*

3.2 Хирургическое лечение

Рекомендовано эндопротезирование [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *эндопротезирование тазобедренных суставов проводится детям с 3-4 стадией вторичного коксартроза.*

3.3 Немедикаментозное лечение

- Рекомендуется в периоды обострения заболевания ограничивать двигательный режим ребенка [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

- **Комментарии:** *Полная иммобилизация суставов с наложением лангет противопоказана, это способствует развитию контрактур, атрофии мышечной ткани, усугублению остеопороза, быстрому развитию анкилоза. Физические упражнения способствуют сохранению функциональной активности суставов. Полезны езда на велосипеде, плавание, прогулки. Бег, прыжки, активные игры нежелательны. Рекомендуется сохранять прямую осанку при ходьбе и сидении, спать на жестком матрасе и тонкой подушке.*

Исключить психоэмоциональные нагрузки, пребывание на солнце.

- Рекомендуется употребление пищи с повышенным содержанием кальция и витамина D для профилактики остеопороза [2, 3, 4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

Рекомендуются статические ортезы типа шин, лонгет, стелек и динамические ортезы в виде легких съемных аппаратов [2, 3, 4].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: для статических ортезов необходима прерывистость иммобилизации – их следует носить или надевать в свободное от занятий время и в течение дня обязательно снимать для стимуляции мышечной системы во время физических упражнений, занятий, трудотерапии, туалета. При выраженном остеопорозе в грудном и поясничном отделах позвоночника - ношение корсета или реклинирующей системы; при поражении суставов шейного отдела позвоночника – головодержателя (мягкого, жесткого).

4. Реабилитация

- Рекомендуется лечебная физкультура (ЛФК).

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: ЛФК важнейший компонент лечения юношеского артрита. Необходимы ежедневные упражнения для увеличения объема движений в суставах, устранения сгибательных контрактур, восстановления мышечной массы. При поражении тазобедренных суставов – тракционные процедуры на пораженную конечность после предварительной консультации ортопеда, хождение на костылях. В период развития коксита и асептического некроза тазобедренных суставов передвижение больного без костылей противопоказано. Лечебную физкультуру проводить в соответствии с индивидуальными возможностями больного [2, 3, 4, 13].

5. Профилактика и диспансерное наблюдение

Первичная профилактика не разработана, поскольку этиология окончательно не установлена.

- Рекомендуется проведение вторичной профилактики обострения заболевания и прогрессирования инвалидности.

Уровень достоверности доказательств D

- **Комментарии:** *рекомендуется проведение диспансерного наблюдения за детьми; длительное проведение поддерживающей терапии, разработанной с учетом индивидуальных особенностей пациента и варианта болезни; постоянный контроль безопасности проводимого лечения и при необходимости его коррекция; обеспечение охранительного режима (ограничение психо-эмоциональных и физических нагрузок, при необходимости обучение детей на дому, посещение школы лишь при получении стойкой клинико-лабораторной ремиссии, ограничение контактов для уменьшения риска развития инфекционных заболеваний); предохранение от инсоляции и применения УФО (использование солнцезащитных кремов, ношение одежды, максимально закрывающей кожу, головных уборов с полями, отказ от поездок в регионы с высоким уровнем инсоляции); индивидуальный подход к вакцинации (вакцинация детей может проводиться только в период полной ремиссии заболевания, при длительном ее сохранении по индивидуальному графику); введение гамма-глобулина осуществляется только при абсолютных показаниях [2, 3, 4, 13].*

6. Дополнительная информация, влияющая на исход заболевания/ синдрома

6.1 Ведение пациентов в условиях стационара

- Рекомендуется детям с высокой и средней степенью активности болезни оказывать специализированную медицинскую помощь в условиях круглосуточного стационара [2, 3, 4].

Уровень достоверности доказательств D

- Рекомендуется детям с низкой степенью активности и ремиссией болезни оказывать специализированную медицинскую помощь в условиях круглосуточного и дневного стационара [2, 3, 4].

Уровень достоверности доказательств D

- Рекомендуется выписывать ребенка из стационара после проведения обследования, назначения и/или коррекции терапии, стабилизации/улучшения состояния, подтверждения безопасности противоревматических препаратов [2, 3, 4].

Уровень достоверности доказательств D

- Рекомендуется госпитализировать ребенка для контроля эффективности и безопасности вновь назначенных противоревматических препаратов и коррекции (при необходимости) терапии через 3 мес и 6 мес [4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

- Рекомендуется ребенку в стадии ремиссии заболевания проведение контрольного планового обследования 1 раз в 6 -12 мес [4, 13].

Уровень достоверности доказательств D

- Рекомендуется госпитализация ребенка и коррекция терапии в любое время при наличии показаний [2, 3, 4].

Уровень достоверности доказательств D

6.1.1 Ведение пациентов перед назначением/сменой иммунодепрессантов и/или ГИБП.

- Рекомендуется перед назначением (или сменой) иммунодепрессантов и/или генно-инженерных биологических агентов проведение обследования на наличие/отсутствие туберкулеза (реакции Манту, Диаскинтеста, компьютерной томографии органов грудной клетки) [2, 3, 4].

Уровень достоверности доказательств D

- Рекомендуется проведение консультации фтизиатра; специфической противотуберкулезной химиотерапии (назначение фтизиатра); при выявлении положительных туберкулиновых проб (папула > 5 мм), и/или очага в легких [2, 3, 4].

Уровень достоверности доказательств D

- **Комментарии:** *рекомендуется воздержаться от применения иммунодепрессантов и ГИБП. При наличии активной болезни рекомендуется назначение глюкокортикоидных гормонов перорально и/или внутривенно на время проведения специфической химиотерапии. Назначение метотрексата и/или ГИБП рекомендуется после завершения курса специфической химиотерапии и разрешения фтизиатра по результатам обследования в специализированном ревматологическом стационаре.*
- Рекомендуется наблюдение у фтизиатра; проведение специфической противотуберкулезной химиотерапии в течение 3-х мес (назначение фтизиатра) при выявлении туберкулезной инфекции без очага [2, 3, 4].

Уровень достоверности доказательств D

- **Комментарии:** лечение метотрексатом рекомендуется продолжить под контролем клинического и биохимического анализов крови; вопрос о назначении ГИБП решается после завершения курса специфической химиотерапии и разрешения фтизиатра по результатам обследования в специализированном ревматологическом стационаре.

6.1.2 Ведение пациентов, получающих ГИБП.

6.1.2.1 Ведение пациентов, получающих тоцилизумаб

- Рекомендуется прекратить инфузии тоцилизумаба при острой или обострении хронической инфекции [2, 3, 4].

Уровень достоверности доказательств D

- **Комментарии:** проведение инфузии тоцилизумаба рекомендуется не ранее чем через неделю после выздоровления.
- Рекомендуется выполнить клинический и биохимический анализы крови перед проведением инфузии тоцилизумаба [2, 3, 4].

Уровень достоверности доказательств D

- **Комментарии:** при снижении числа лейкоцитов и нейтрофилов рекомендуется инфузию тоцилизумаба и инъекцию метотрексата отложить до нормализации показателей; при повышении сывороточного уровня аминотрансфераз рекомендуется инфузию тоцилизумаба отложить до нормализации показателей.
- Рекомендуется на следующий день после инфузии тоцилизумаба выполнить контрольный клинический анализ крови [2, 3, 4].

Уровень достоверности доказательств D

- **Комментарии:** при снижении абсолютного числа нейтрофилов менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$ — рекомендуется назначить рекомбинантный человеческий гранулоцитарный колониестимулирующий фактор ^{жс} 5–10 мкг/кг/введение подкожно 3–5 дней, при необходимости — дольше, до восстановления числа лейкоцитов и нейтрофилов.
- Рекомендуется назначение антибактериальных препаратов широкого спектра действия (амоксициллин ^{ж, вк}, цефалоспорины ^ж 3, 4 поколения внутримышечно или внутривенно) при инфекции кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки (целлюлит) [2, 3, 4].

Уровень достоверности доказательств D

- **Комментарии:** *рекомендуется плановое введение тоцилизумаба и инъекцию метотрексата пропустить; проведение консультации хирурга; назначение местной терапии. Возобновление терапии ГИБП и метотрексатом рекомендуется не ранее, чем через неделю после полного купирования клинических и лабораторных признаков инфекции и окончания антибактериальной терапии.*

6.1.2.2 Ведение пациентов, получающих ритуксимаб и канакинумаб

- Лечение рекомендуется осуществлять в специализированном лечебном учреждении с наличием лабораторных и диагностических подразделений для своевременной диагностики состояний, связанных с развитием нежелательных явлений на фоне терапии ритуксимабом, а также отделения реанимации и интенсивной терапии [2, 3, 4].

Уровень достоверности доказательств D

- Рекомендуется назначить ко-тримоксазол + триметоприм ^{ж, вк} перорально в дозе 5 мг/кг/сутки при назначении ритуксимаба и канакинумаба [2, 3, 4].

Уровень достоверности доказательств D

- **Комментарии:** *назначение ко-тримоксазола + триметоприм ^{жс, вк} рекомендуется на время лечения ритуксимабом и канакинумабом, а также в течение года после их отмены с целью профилактики пневмоцистной инфекции.*
- Рекомендуется назначение внутривенно: ко-тримоксазола + триметоприм 15 мг/кг/сутки (по триметоприму), кларитромицина ^{ж, вк} 15 мг/кг/сутки и цефтриаксона ^ж 50–100 мг/кг/сутки при развитии интерстициальной пневмонии по данным КТ (еще до получения результатов лабораторных исследований) в случае катаральных явлений, лихорадки и «подкашливания» [2, 3, 4].

Уровень достоверности доказательств D

- **Комментарии:** *рекомендуется прекращение инфузий и инъекций ритуксимаба или канакинумаба; инъекций метотрексата; проведение компьютерной томографии 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); рекомендуется продолжить лечение ко-тримоксазолом + триметоприм и кларитромицином в течение 14-21 дня, цефтриаксоном - 14 дней. Возобновление лечения ГИБП и метотрексатом рекомендуется не раньше, чем через неделю после полного купирования клинических и лабораторных признаков острой оппортунистической инфекции и окончания антибактериальной терапии.

- Рекомендуется назначение ацикловира ^{ж, вк} 5–10 мг/кг/введение внутривенно каждые 8 часов, или ганцикловира ^{ж, вк} (с 12 лет) 5 мг/кг/введение внутривенно каждые 12 часов в сочетании с человеческим нормальным внутривенным иммуноглобулином ^{ж, вк}, содержащим IgG 0,2–0,5 г/кг/курс при активной герпетической, цитомегаловирусной, Эпштейна–Барр вирусной инфекции [2, 3, 4].

Уровень достоверности доказательств D

- **Комментарии:** *рекомендуется отменить ритуксимаб или канакинумаб, а также метотрексат до полного выздоровления ребенка; проводить лечение противовирусными препаратами в течение 14-21 дня. Возобновление терапии ГИБП и метотрексатом рекомендуется не ранее, чем через неделю после полного купирования клинических и лабораторных признаков инфекции и окончания противовирусной терапии.*
- Рекомендуется назначение человеческого нормального внутривенного иммуноглобулина, содержащего IgA, IgG, IgM 2–8 мл/кг случае снижения сывороточного уровня всех иммуноглобулинов [2, 3, 4].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *рекомендовано пропустить плановую инфузию ритуксимаба; если не достигается достаточный уровень иммуноглобулинов или происходит быстрое их понижение, дозу иммуноглобулина можно увеличить до 16 мл/кг или сократить интервал между введениями; продолжить инфузии ритуксимаба и инъекции метотрексата после восстановления уровня иммуноглобулинов сыворотки крови.*

- Рекомендуется назначение человеческого нормального внутривенного иммуноглобулина, содержащего IgG 2-8 мл/кг в случае снижения сывороточного уровня иммуноглобулина G (IgG) [2, 3, 4].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *рекомендовано пропустить плановую инфузию ритуксимаба; метотрексат отменить если не достигается достаточный уровень IgG, или происходит быстрое его понижение, дозу иммуноглобулина можно увеличить до 16 мл/кг или сократить интервал между введениями; продолжить инфузии ритуксимаба и инъекции метотрексата после восстановления уровня иммуноглобулина G сыворотки крови.*

- Рекомендуется назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (филграстим) ^ж 5–10 мкг/кг/сутки подкожно при лейкопении и нейтропении с абсолютным числом нейтрофилов менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$ [2, 3, 4].

Уровень достоверности доказательств D

- **Комментарии:** *рекомендуется пропустить плановую инфузию ритуксимаба или инъекцию канакинумаба; метотрексат отменить, лечение филграстимом проводить 3–5 дней (при необходимости — дольше) до полной нормализации числа лейкоцитов и нейтрофилов. Возобновить лечение ГИБП и метотрексатом рекомендуется после восстановления числа нейтрофилов.*
- Рекомендуется назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (филграстим) ^ж 5–10 мкг/кг/сутки подкожно в сочетании с антибиотиками широкого спектра действия внутривенно при фебрильной нейтропении (нейтропения, сопровождающаяся лихорадкой) [2, 3, 4].

Уровень достоверности доказательств D

- **Комментарии:** *рекомендуется пропустить плановую инфузию ритуксимаба или инъекцию канакинумаба; метотрексат отменить; лечение филграстимом проводить 3–5 дней (при необходимости — дольше) до полной нормализации числа лейкоцитов и нейтрофилов. Лечение антибиотиком рекомендуется проводить до восстановления лейкоцитарной формулы и прекращения лихорадки. Возобновить лечение ГИБП и метотрексатом рекомендуется после восстановления числа нейтрофилов.*
- Рекомендуется назначение антибактериальных препараты широкого спектра действия в сочетании с человеческим нормальным внутривенным иммуноглобулином, содержащим IgA, M и G, 5 мл/кг при развитии сепсиса (в соответствии с действующими клиническими рекомендациями) [2, 3, 4].

Уровень достоверности доказательств D

- **Комментарии:** *рекомендуется отменить ГИБП и метотрексат на весь период лечения антибиотиками; при нарастании активности сЮА рекомендуется проведение пульс-терапии метилпреднизолоном (см. выше) и/или назначение ГК per os (см. выше). Возобновление терапии ГИБП и метотрексатом рекомендуется не ранее, чем через неделю после полного купирования клинических и лабораторных признаков сепсиса и окончания антибактериальной терапии.*
- Рекомендуется назначение антибактериальных препаратов широкого спектра действия (амоксциллин, цефалоспорины 3-го и 4-го поколения) при инфекции кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки [2, 3, 4].

Уровень достоверности доказательств D

- **Комментарии:** *рекомендуется отменить ГИБП и метотрексат на весь период лечения антибиотиками; наблюдение хирурга; проведение местной терапии (назначения хирурга). Возобновление терапии ГИБП и метотрексатом рекомендуется не ранее, чем через неделю после полного купирования клинических и лабораторных признаков инфекции и окончания антибактериальной терапии.*
- Рекомендуется назначение антибактериальных препаратов и уроспектиков (в соответствии с действующими клиническими рекомендациями) при развитии инфекции мочевыводящих путей [2, 3, 4].

Уровень достоверности доказательств D

- **Комментарии:** *рекомендуется отменить ГИБП и метотрексат на весь период лечения антибиотиками; проведение консультации уролога. Возобновление терапии ГИБП и метотрексатом рекомендуется не ранее, чем через неделю после полного купирования клинических и лабораторных признаков сепсиса и окончания антибактериальной терапии.*

6.1.2.3 Ведение пациентов, получающих ингибиторы ФНО α .

- При развитии системных аллергических реакций на инъекции ингибиторов ФНО α рекомендуется отмена адалимумаба или этанерцепта и переключение на второй ингибитор ФНО α [2, 3, 4].

Уровень достоверности доказательств D

- **Комментарии:** *рекомендуется после купирования системной аллергической реакции на первый ингибитор ФНО α переключить на второй блокатор ФНО α ; при развитии*

местных инъекционных реакций терапию рекомендуется продолжить под контролем врача-ревматолога.

- Рекомендуется отменить ингибитор ФНО α при появлении в сыворотке крови антинуклеарного фактора и/или антител к ДНК [2, 3, 4].

Уровень достоверности доказательств D

- **Комментарии:** *рекомендуется переключить на второй ингибитор ФНО α после сероконверсии.*
- Рекомендуется назначить антибактериальные препараты широкого спектра действия (амоксиклав) при острой или обострении хронической инфекции [2, 3, 4].

Уровень достоверности доказательств D

- **Комментарии:** *рекомендуется инъекции ингибиторов ФНО α и метотрексата. Возобновление терапии ГИБП и метотрексатом рекомендуется не ранее, чем через неделю после полного купирования клинических и лабораторных признаков инфекции и окончания антибактериальной терапии.*

6.2 Ведение пациентов в амбулаторных условиях

6.2.1. Ведение всех пациентов с юношеским артритом с системным началом

- Рекомендуется направление детей в бюро медико-социальной экспертизы для оформления статус «ребенок-инвалид»; обучение на дому детей в стадии активной болезни; занятия ЛФК в стадии ремиссии болезни [2, 3, 4].

Уровень достоверности доказательств D

6.2.2. Ведение пациентов, получающих ГК и иммунодепрессанты

- Рекомендуется проведение осмотра врачом-ревматологом — 1 раз в мес [2, 3, 4].

Уровень достоверности доказательств D

- Рекомендуется проведение клинического анализа крови 1 раз в 2 нед [2, 3, 4].

Уровень достоверности доказательств D

- **Комментарии:** *рекомендуется определение концентрации гемоглобина, числа эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ. Рекомендуется пропустить прием иммунодепрессанта при снижении числа лейкоцитов и/или эритроцитов, и/или тромбоцитов ниже нормы; рекомендуется*

клинический анализ крови повторить через неделю; возобновление лечения иммунодепрессантом в той же дозе рекомендуется после восстановления показателей клинического анализа крови. При повторном эпизоде снижения числа клеток крови рекомендуется проконсультироваться с врачом ревматологом стационара и решить вопрос о коррекции дозы иммунодепрессанта. При необходимости рекомендуется госпитализация в ревматологическое отделение для коррекции терапии.

- Рекомендуется проведение биохимического анализа крови 1 раз в 2 нед [2, 3, 4].

Уровень достоверности доказательств D

- **Комментарии:** *рекомендуется определение следующих показателей: общий белок, белковые фракции, мочевины, креатинина, билирубина, калия, натрия, ионизированного кальция, трансаминаз, щелочной фосфатазы. Рекомендуется пропустить прием иммунодепрессанта при повышении уровня мочевины и/или креатинина, и/или трансаминаз, и/или билирубина выше нормы; рекомендуется биохимический анализ крови повторить через неделю. Возобновление лечения иммунодепрессантом в той же дозе рекомендуется после восстановления биохимических показателей крови. При повторном эпизоде повышения биохимических показателей крови рекомендуется проконсультироваться с врачом ревматологом стационара и решить вопрос о коррекции дозы иммунодепрессанта. При необходимости рекомендуется госпитализация в ревматологическое отделение для коррекции терапии.*

- Рекомендуется проведение иммунологического анализа крови 1 раз в 3 мес [2, 3, 4].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: *определяются сывороточные концентрации концентрация Ig A, M, G; СРБ, ревматоидного фактора антистрептолизина-О.*

- Рекомендуется проведение клинического анализа мочи — 1 раз в мес [2, 3, 4].

Уровень достоверности доказательств – D

- Рекомендуется проведение ЭКГ 1 раз в 3 мес [2, 3, 4].

Уровень достоверности доказательств D

- Рекомендуется проведение УЗИ брюшной полости, сердца, почек — 1 раз в 6 мес [2, 3, 4].

Уровень достоверности доказательств D

- Рекомендуется проведение плановой госпитализации 2 раза в год [2, 3, 4].

Уровень достоверности доказательств D

- **Комментарии:** *рекомендуется госпитализация для проведения полного обследования и при необходимости — коррекции терапии.*
- Рекомендуется внеплановая госпитализация в случае обострения болезни или стойкой непереносимости иммунодепрессанта [2, 3, 4].

Уровень достоверности доказательств D

6.2.3 Ведение пациентов, получающих генно-инженерные биологические препараты

6.2.3.1 Ведение пациентов, получающих ингибиторы ФНО α .

- Рекомендуется проведение осмотра врачом-ревматологом 1 раз в мес [4].

Уровень достоверности доказательств D

- Рекомендуется проведение клинического анализа крови 1 раз в 2 нед [2, 3, 4].

Уровень достоверности доказательств D

- **Комментарии:** *рекомендуется определение концентрации гемоглобина, числа эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ. Рекомендуется пропустить введение адалимумаба или этанерцепта и метотрексата при снижении числа лейкоцитов и/или, эритроцитов, и/или тромбоцитов ниже нормы; клинический анализ крови рекомендуется повторить через неделю; возобновление лечения ГИБП и метотрексатом в той же дозе рекомендуется после восстановления показателей клинического анализа крови. При повторном эпизоде снижения клеток крови рекомендуется проконсультироваться с врачом ревматологом стационара и решить вопрос о коррекции терапии. При необходимости рекомендуется госпитализация в ревматологическое отделение, инициировавшее лечение ингибиторами ФНО α для коррекции терапии.*

- Рекомендуется проведение биохимического анализа крови 1 раз в 2 нед [2, 3, 4].

Уровень достоверности доказательств D

- **Комментарии:** *рекомендуется определение следующих показателей: общий белок, белковые фракции, мочевины, креатинина, билирубина, калия, натрия, ионизированного кальция, трансаминаз, щелочной фосфатазы. Рекомендуется*

пропустить введение ГИБП и метотрексата при повышении уровня мочевины, и/или креатинина, и/или трансаминаз, и/или билирубина выше нормы; биохимический анализ крови рекомендуется повторить через неделю. Возобновление лечения ГИБП и метотрексатом в той же дозе рекомендуется после восстановления биохимических показателей крови. При повторном эпизоде повышения биохимических показателей крови рекомендуется проконсультироваться с врачом ревматологом стационара и решить вопрос о коррекции терапии. При необходимости рекомендуется госпитализация в ревматологическое отделение, инициировавшее лечение ингибиторами ФНО α для коррекции терапии.

- Рекомендуется проведение иммунологического анализа крови 1 раз в 3 мес [2, 3, 4].

Уровень достоверности доказательств D

- **Комментарии:** *определяются концентрации Ig A, M, G; СРБ, ревматоидного фактора антистрептолизина-О, антител к двуспиральной ДНК и АНФ. При повышении титра антител к двуспиральной ДНК и АНФ рекомендуется отменить ингибитор ФНО α , проконсультироваться с врачом ревматологом отделения, которое инициировала лечение ингибиторами ФНО α , и госпитализировать ребенка для коррекции терапии.*

- Рекомендуется проведение клинического анализа мочи — 1 раз в мес [2, 3, 4].

Уровень достоверности доказательств D

- Рекомендуется проведение ЭКГ 1 раз в 3 мес [2, 3, 4].

Уровень достоверности доказательств D

- Рекомендуется проведение УЗИ брюшной полости, сердца, почек — 1 раз в 6 мес [2, 3, 4].

Уровень достоверности доказательств D

- Рекомендуется проведение плановой госпитализации 2 раза в год [2, 3, 4].

Уровень достоверности доказательств D

- Рекомендуется проведение консультации окулиста 1 раз в 3 мес [2, 3, 4].

Уровень достоверности доказательств D

- **Комментарии:** *рекомендуется госпитализация для проведения полного обследования и при необходимости — коррекции терапии.*

- Рекомендуется проведение внеплановой госпитализации в случае обострения болезни [2, 3, 4].

Уровень достоверности доказательств D

6.2.3.2 Ведение пациентов, получающих ритуксимаб, канакинумаб

- Рекомендуется проведение осмотра врачом-ревматологом — 1 раз в мес [4].

Уровень достоверности доказательств D

- Рекомендуется проведение клинического анализа крови 1 раз в 2 нед [2, 3, 4].

Уровень достоверности доказательств D

- **Комментарии:** *рекомендуется определение концентрации гемоглобина, числа эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ. Рекомендуется пропустить инъекции канакинумаба и/или (у пациентов, получающих ритуксимаб) метотрексата, при снижении числа эритроцитов, тромбоцитов ниже нормы, клинический анализ крови рекомендуется повторить через неделю; возобновление лечения канакинумабом и метотрексатом рекомендуется после восстановления показателей клинического анализа крови. При повторном эпизоде снижения числа клеток крови рекомендуется проконсультироваться с врачом ревматологом стационара и решить вопрос о коррекции терапии. При необходимости ребенок госпитализируется в ревматологическое отделение, инициировавшее лечение канакинумабом, для коррекции терапии.*

- Рекомендуется назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (филграстим) ^ж 5–10 мкг/кг/сутки подкожно при лейкопении и нейтропении с абсолютным числом нейтрофилов менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$ [2, 3, 4].

Уровень достоверности доказательств D

- **Комментарии:** *рекомендуется пропустить плановую инъекцию канакинумаба и/или (у пациентов, получающих ритуксимаб) метотрексат; лечение филграстимом проводить 3–5 дней (при необходимости — дольше) до полной нормализации числа лейкоцитов и нейтрофилов. Возобновить лечение канакинумабом и/или метотрексатом рекомендуется после восстановления числа нейтрофилов.*
- Рекомендуется назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (филграстим) ^ж 5–10 мкг/кг/сутки подкожно в сочетании с антибиотиками широкого

спектра действия внутривенно при фебрильной нейтропении (нейтропения, сопровождающаяся лихорадкой) [2, 3, 4].

Уровень достоверности доказательств D

- **Комментарии:** *рекомендуется пропустить плановую инъекцию канакинумаба и/или (у пациентов, получающих ритуксимаб) метотрексат отменить; проконсультироваться в специализированном ревматологическом отделении, инициировавшем терапию ГИБП; лечение филграстимом проводить 3–5 дней (при необходимости — дольше) до полной нормализации числа лейкоцитов и нейтрофилов. Лечение антибиотиком рекомендуется проводить до восстановления лейкоцитарной формулы и прекращения лихорадки. Возобновить лечение канакинумабом и/или метотрексатом рекомендуется после восстановления числа нейтрофилов. При повторном эпизоде снижения числа клеток крови рекомендуется проконсультироваться с врачом ревматологом стационара и решить вопрос о коррекции терапии. При необходимости ребенок госпитализируется в ревматологическое отделение, инициировавшее лечение канакинумабом или ритуксимабом для коррекции терапии.*
- Рекомендуется проведение биохимического анализа крови 1 раз в 2 нед [2, 3, 4].

Уровень достоверности доказательств D

- **Комментарии:** *рекомендуется определение следующих показателей: (общий белок, белковые фракции, мочевины, креатинина, билирубина, калия, натрия, ионизированного кальция, трансаминаз, щелочной фосфатазы). Рекомендуется пропустить инъекцию канакинумаба и/или (у пациентов, получающих ритуксимаб) метотрексата при повышении уровня мочевины, и/или креатинина, и/или трансаминаз, и/или билирубина выше нормы, биохимический анализ крови повторить через неделю. Возобновление лечения канакинумабом и/или метотрексатом рекомендуется после восстановления биохимических показателей крови. При повторном эпизоде снижения числа клеток крови рекомендуется проконсультироваться с врачом ревматологом стационара и решить вопрос о коррекции терапии. При необходимости ребенок госпитализируется в ревматологическое отделение, инициировавшее лечение канакинумабом или ритуксимабом, для коррекции терапии.*
- Рекомендуется проведение иммунологического анализа крови 1 раз в 3 мес [2, 3, 4].

Уровень достоверности доказательств D

Комментарии: определяются концентрации Ig A, M, G; СРБ, ревматоидного фактора антистрептолизина-О.

- Рекомендуется назначение человеческого нормального внутривенного иммуноглобулина, содержащего IgA, G и M, в дозе 2–8 мл/кг в случае снижения сывороточного уровня всех иммуноглобулинов [2, 3, 4].

Уровень достоверности доказательств D

- **Комментарии:** рекомендовано пропустить плановую инъекцию и метотрексата (у пациентов, получающих ритуксимаб); если не достигается достаточный уровень иммуноглобулинов или происходит быстрое их понижение, дозу иммуноглобулина можно увеличить до 16 мл/кг или сократить интервал между введениями; продолжить инфузии ритуксимаба и инъекции метотрексата после восстановления уровня иммуноглобулинов сыворотки крови. При повторном эпизоде снижения сывороточного уровня иммуноглобулинов рекомендуется госпитализация в ревматологический стационар, иницировавшее лечение ритуксимабом.
- Рекомендуется назначение человеческого нормального внутривенного иммуноглобулина, содержащего IgG, в дозе 2–8 мл/кг в случае снижения сывороточного уровня иммуноглобулина G (IgG) [2, 3, 4].

Уровень достоверности доказательств D

- **Комментарии:** рекомендовано пропустить плановую инъекцию метотрексата (у пациентов, получающих ритуксимаб); если не достигается достаточный уровень IgG, или происходит быстрое его понижение, дозу иммуноглобулина можно увеличить до 16 мл/кг или сократить интервал между введениями; продолжить инъекции метотрексата после восстановления уровня иммуноглобулина G сыворотки крови. При повторном эпизоде снижения сывороточного уровня иммуноглобулинов рекомендуется госпитализация в ревматологический стационар, иницировавшее лечение ритуксимабом.
- Рекомендуется проведение клинического анализа мочи — 1 раз в мес [2, 3, 4].

Уровень достоверности доказательств D

- Рекомендуется проведение ЭКГ 1 раз в 3 мес [2, 3, 4].

Уровень достоверности доказательств D

- Рекомендуется проведение УЗИ брюшной полости, сердца, почек — 1 раз в 6 мес [2, 3, 4].

Уровень достоверности доказательств D

- Рекомендуется назначение внутривенно: ко-тримаксозола + триметоприма 15 мг/кг/сутки (по триметоприму), кларитромицина 15 мг/кг/сутки и цефтриаксона 50–100 мг/кг при катаральных явлениях, лихорадки, кашле [2, 3, 4].

Уровень достоверности доказательств D

- **Комментарии:** *рекомендуется пропустить плановые инъекции канакинумаба и метотрексата; проведение компьютерной томографии легких для исключения интерстициальной (атипичной) пневмонии (на раннем этапе протекает, как правило, бессимптомно, с последующим развитием дыхательной недостаточности). Срочная госпитализация в ревматологическое отделение, инициировавшее терапию ритуксимабом или канакинумабом.*
- Рекомендуется проведение плановой госпитализации 2 раза в год [2, 3, 4].

Уровень достоверности доказательств D

- **Комментарии:** *рекомендуется госпитализация для проведения полного обследования и при необходимости — коррекции терапии.*
- Рекомендуется проведение внеплановой госпитализации в случае обострения болезни или развития серьезных нежелательных явлений [2, 3, 4].

Уровень достоверности доказательств D

6.3 Исходы и прогноз

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

Факторы неблагоприятного прогноза (АКР, 2011):

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

Критерии оценки качества медицинской помощи

Таблица 1 - Организационно-технические условия оказания медицинской помощи.

Вид медицинской помощи	Специализированная медицинская помощь
Условия оказания медицинской помощи	Стационарно / в дневном стационаре
Форма оказания медицинской помощи	Плановая

Таблица 2 - Критерии качества диагностики

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
1	Выполнено обследование в течение не более 2-х недель.	D
2	Выполнены анализ крови клинический развернутый и анализ крови биохимический общетерапевтический	D
3	Выполнен анализ мочи общий	D
4	Выполнено определение сывороточной концентрация иммуноглобулинов (Ig) G, A, M, С-реактивного белка, титра ревматоидного фактора, антистрептолизина O, антинуклеарного фактора, антител к двуспиральной ДНК, антител к циклическому цитрулиновому пептиду	D
5	Выполнено исключение инфекционного характер заболевания, в том числе туберкулез	D
6	Выполнено комплексное ультразвуковое исследование внутренних органов	D
7	Выполнены эхокардиография и электрокардиография	D
8	Выполнена компьютерная томография органов грудной полости	D
9	Выполнено исключение заболеваний желудочно-кишечного тракта, включая воспалительные заболевания кишечника	D
10	Выполнено исключение онкологических заболеваний и Гемобластозов	D

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
11	Выполнено исключены аутовоспалительные синдромы	D
12	Выполнена рентгенография пораженных суставов (у пациентов с подозрением на Юношеский полиартрит M08.3, Ювенильный ревматоидный артрит M08.0)	D
13	Выполнена магнитно-резонансная томография крестцово-подвздошных сочленений (у пациентов с подозрением на ювенильный анкилозирующий спондилит - M08.1)	D
14	Выполнена консультация окулиста для исключения увеита	D

Таблица 3 - Критерии качества лечения

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
1	Проведена терапия нестероидными противовоспалительными препаратами	D
2	Проведена терапия препаратами группы системные глюкокортикостероиды перорально и/или в виде пульс-терапии (при серозите, кардите)	C
3	Выполнено назначение препаратов группы системные глюкокортикостероиды при серозите перорально в дозе 0,5-2 мг/кг в сутки и/или пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 10-30 мг/кг на введение в течение 3-5 последовательных дней	C
4	Выполнено назначение препаратов группы системные глюкокортикостероиды при гемофагоцитарном синдроме	D
5	Выполнено назначение препаратов группы системные глюкокортикостероиды при гемофагоцитарном синдроме применяются перорально (преднизолон или метилпреднизолон) в дозе 1-2 мг/кг в сутки и/или дексаметазон парентерально в дозе 20 мг/м кв. в сутки	C
6	Выполнено дополнительное назначение тоцилизумаба при системном ЮА с активными системными проявлениями и артритом разной степени выраженности	A
7	Выполнено дополнительное назначение метотрексата при активном артрите вне зависимости от наличия системных проявлений	C
8	Выполнено назначение тоцилизумаба в дозе 8 мг/кг на введение — у детей с массой тела ≥ 30 кг; 12 мг/кг на введение — у детей с массой тела < 30 кг внутривенно 1 раз в 2-4 нед	A

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
9	Выполнено назначение метотрексата парентерально в дозе 10-15 мг/м кв. в неделю	B
10	Выполнен контроль эффективности терапии тоцилизумабом и метотрексатом через 3 и 6 месяцев и далее каждые 6 месяцев	D
11	Выполнено переключение на второй генно-инженерный биологический препарат (канакинумаб) при неэффективности и/или непереносимости тоцилизумаба на любом этапе лечения системного ЮА с активными системными проявлениями и артритом разной степени выраженности	A
12	Выполнено назначение канакинумаба подкожно в дозе 4 мг/кг на введение 1 раз в 4 недели	A
13	Выполнен контроль эффективности терапии канакинумабом через 3 месяца и далее каждые 6 месяцев	D
14	Выполнено переключение на третий генно-инженерный биологический препарат (ритуксимаб) при неэффективности и/или непереносимости тоцилизумаба и канакинумаба на любом этапе лечения системного ЮА с активными системными проявлениями и артритом разной степени выраженности	D
15	Выполнено назначение ритуксимаба внутривенно в дозе 375 мг/м ² в неделю 1 раз в неделю в течение 4 последовательных недель	D
16	Выполнен контроль эффективности ритуксимаба через 16-24 недели и далее каждые 6 месяцев	D
17	Выполнено переключение на этанерцепт или адалимумаб при активном артрите и ремиссии системных проявлений не менее 1 года, которая развилась на фоне лечения тоцилизумабом или канакинумабом, или ритуксимабом	C
18	Выполнено назначение тоцилизумаба при системном ЮА без системных проявлений и артритом разной степени выраженности при неэффективности метотрексата	B
19	Выполнено переключение на второй генно-инженерный биологический препарат (этанерцепт или адалимумаб) при неэффективности и/или непереносимости тоцилизумаба в сочетании с метотрексатом на любом этапе лечения системного ЮА без системных проявлений и артритом разной степени выраженности	D
20	Выполнено назначение адалимумаба у детей с 13 до 17 лет применяется в дозе 40 мг 1 раз в 2 недели, у детей с 4 до 12 лет препарат - в дозе 24 мг/м ² площади поверхности тела, при этом максимальная доза составляет 40 мг	A
21	Выполнено назначение этанерцепта в дозе 0,4 мг/кг/введение подкожно 2 раза в нед или 0,8 мг/кг/введение 1 раз в неделю	A
22	Выполнен контроль эффективности терапии адалимумабом или этанерцептом через 3 месяца и далее каждые 6 месяцев	

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
23	Выполнено переключение на третий генно-инженерный биологический препарат (канакинумаб) при неэффективности и/или непереносимости тоцилизумаба, этанерцепта или адалимумаба в сочетании с метотрексатом на любом этапе лечения системного ЮА без системных проявлений и артритом разной степени выраженности	B
24	Выполнено переключение на четвертый генно-инженерный биологический препарат (ритуксимаб) при неэффективности и/или непереносимости тоцилизумаба, канакинумаба этанерцепта или адалимумаба в сочетании с метотрексатом на любом этапе лечения системного ЮА с активными системными проявлениями и артритом разной степени выраженности	D
25	Выполнен контроль безопасности противоревматической терапии через 1 нед, 3, 6 мес и далее каждые 6 месяцев	D
26	Выполнена консультация окулиста каждые 6 месяцев	D
27	Отсутствие контрактур в суставах	D
28	Отсутствие прогрессирования костно-хрящевой деструкции суставов	D
29	Не проводилась терапия антибактериальными лекарственными препаратами без показаний	D
30	Не проводилась терапия препаратами группы глюкокортикостероиды без показаний	D

Список литературы

1. Алексеева ЕИ. Ювенильный идиопатический артрит: клиническая картина, диагностика, лечение. Вопросы современной педиатрии. 2015;14(1):78—94.
2. Баранов АА, Алексеева ЕИ. Ювенильный артрит: клинические рекомендации для педиатров. Москва: ПедиатрЪ. 2013.
3. Баранов АА, Алексеева ЕИ, Бзарова ТМ. и др. Протокол ведения пациентов с ювенильным артритом. Вопросы современной педиатрии. 2013;12:37-56.
4. Баранов А.А, Алексеева Е.И. Клинические рекомендации для педиатров. Ревматические болезни у детей. Москва: ПедиатрЪ. 2016. 144 стр.
5. Детская ревматология. Атлас. 2-е издание. Под ред. АА Баранова, ЕИ Алексеевой Москва: ПедиатрЪ. 2015. 348 с. 66-69.
6. Alexeeva EI, Valieva SI, Bzarova TM. et al. Efficacy and safety of repeat courses of rituximab treatment in patients with severe refractory juvenile idiopathic arthritis. Clin Rheumatol. 2011;30:1163-72.
7. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG. et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety

- monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63:465-82.
8. Harris JG, Kessler EA, Verbsky JW. Update on the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013;13(4):337-346.
 9. Horneff G. Update on biologicals for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opin Biol Ther*. 2013;13(3):361 -376.
 10. Martini A. Systemic juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmun Rev*. 2012;12:56-9.
 11. Marzan KAB, Shaham B. Early juvenile idiopathic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012;38:355-72.
 12. Otten MH, Anink J, Spronk S. et al. Efficacy of biological agents in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review using indirect comparisons. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1806-12. Doi:10.1136/annrheumdis-2012-201991.
 13. Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB. et al. Textbook of pediatric rheumatology. 5th edn. Elsevier Saunders, Philadelphia. 2016.
 14. Ringold S., Weiss P.S., Beukelman T. et al. 2013 Update of the 2011 American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis[^] Recommendations for the Medical Therapy of Children With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Tuberculosis Screening Among Children Receiving Biologic Medications. *Arthritis Care & Research*. Vol. 65, No. 10 October 2013, pp 1551-1563.
 15. Sandborg C, Mellins ED. A new era in the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367:2439-40.
 16. Wallace CA, Giannini EH, Huang B. et al. American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63:929-36.
 17. Wallace CA, Giannini EH, Spalding SJ. et al. Trial of early aggressive therapy in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2012;64:2012-21.
 18. Yokota S, Itoh Y, Mori T, Origasa H, Sumitomo N, Tomobe M. Tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis in a real world clinical setting: results from 1 year of post marketing surveillance follow up of 417 patients in Japan. *Ann Rheum Dis*. 2015. Doi:10.1136/annrheumdis-2015-207818. pii: annrheumdis-2015-207818.

Приложение А1. Состав рабочей группы

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

1. **Баранов А.А.** д.м.н., профессор, акад. РАН, Председатель Исполкома Союза педиатров России. Награды: Орден Трудового Красного Знамени, Орден Почета, Орден «За заслуги перед Отечеством» IV степени, Орден «За заслуги перед Отечеством» III степени
2. **Намазова-Баранова Л.С.**, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, заместитель Председателя Исполкома Союза педиатров России. Награды: Почетные грамоты РАМН, нагрудный знак «Отличник здравоохранения», Почетная грамота Министерства здравоохранения РФ, Благодарность Председателя Государственной Думы ФС РФ, Почетная грамота Совета Федерации РФ, Почетная грамота Правительства Российской Федерации.
3. **Алексеева Е.И.** д.м.н., профессор, член Исполкома Союза Педиатров России, главный внештатный специалист детский ревматолог Министерства здравоохранения Российской Федерации. Награды: Почетная грамота РАМН, нагрудный знак «Отличник здравоохранения», Почетные грамоты Министерства здравоохранения РФ, Почетная грамота Совета Федерации РФ.
4. **Валиева С.И.**, д.м.н.
5. **Бзарова Т.М.**, д.м.н.
6. **Никишина И.П.**, к.м.н.
7. **Кащенко Е.М.**

Конфликт интересов: члены рабочей группы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория

1. Врачи-педиатры
2. Врачи-ревматологи детских ревматологических отделений
3. Врачи-ревматологи детских ревматологических кабинетов детских поликлиник

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

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

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

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

Методы, использованные для анализа доказательств:

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

Описание методов, использованных для анализа доказательств

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

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

Таблицы доказательств: заполнялись авторами клинических рекомендаций.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций: консенсус экспертов.

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPPs)

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте авторов разработанных рекомендаций.

Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций

- Внешняя экспертная оценка.

- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций

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

От детских ревматологов первичного звена получены комментарии в отношении доходчивости изложения важности предлагаемых рекомендаций, как инструмента повседневной практики.

Все комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались авторами рекомендаций. Каждый пункт обсуждался в отдельности.

Консультация и экспертная оценка

Проект рекомендаций был рецензирован независимыми экспертами, которые, оценивали доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Авторский коллектив

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

Основные рекомендации

Таблица П1 - Уровни доказательности используемых медицинских технологий по определению Центра доказательной медицины Оксфордского университета

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

Приложение А3. Связанные документы

1. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 25 октября 2012 г. N 441н «Об утверждении Порядка медицинской помощи детям по профилю ревматология», зарегистрирован в Министерстве юстиции Российской Федерации 25 декабря 2012 г. Регистрационный N 26370.
2. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 07.11.2012 N 668н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при юношеском артрите с системным началом», зарегистрирован в Министерстве юстиции Российской Федерации 22 января 2013г. Регистрационный N 26665.
3. Приказ Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 9 ноября 2012 г. N 777н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи детям при юношеском артрите с системным началом», зарегистрирован в Министерстве юстиции Российской Федерации 29 декабря 2012 г. Регистрационный N 26488.
4. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 07 октября 2015 г. №700н «О номенклатуре специальностей специалистов, имеющих высшее медицинское и фармацевтическое образование» (зарегистрировано в Министерстве юстиции Российской Федерации 12.11.2015 N 39696).
5. Приказ Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 8 октября 2015 года № 707н «Об утверждении Квалификационных требований к медицинским и фармацевтическим работникам с высшим образованием по направлению подготовки «Здравоохранение и медицинские науки» Зарегистрировано в Министерстве юстиции Российской Федерации 23 октября 2015 года, регистрационный № 39438
6. Постановление Правительства от 26 апреля 2012 г. N 403 «О порядке ведения федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента».

Приложение Б. Алгоритм ведения пациентов

«Общая схема»

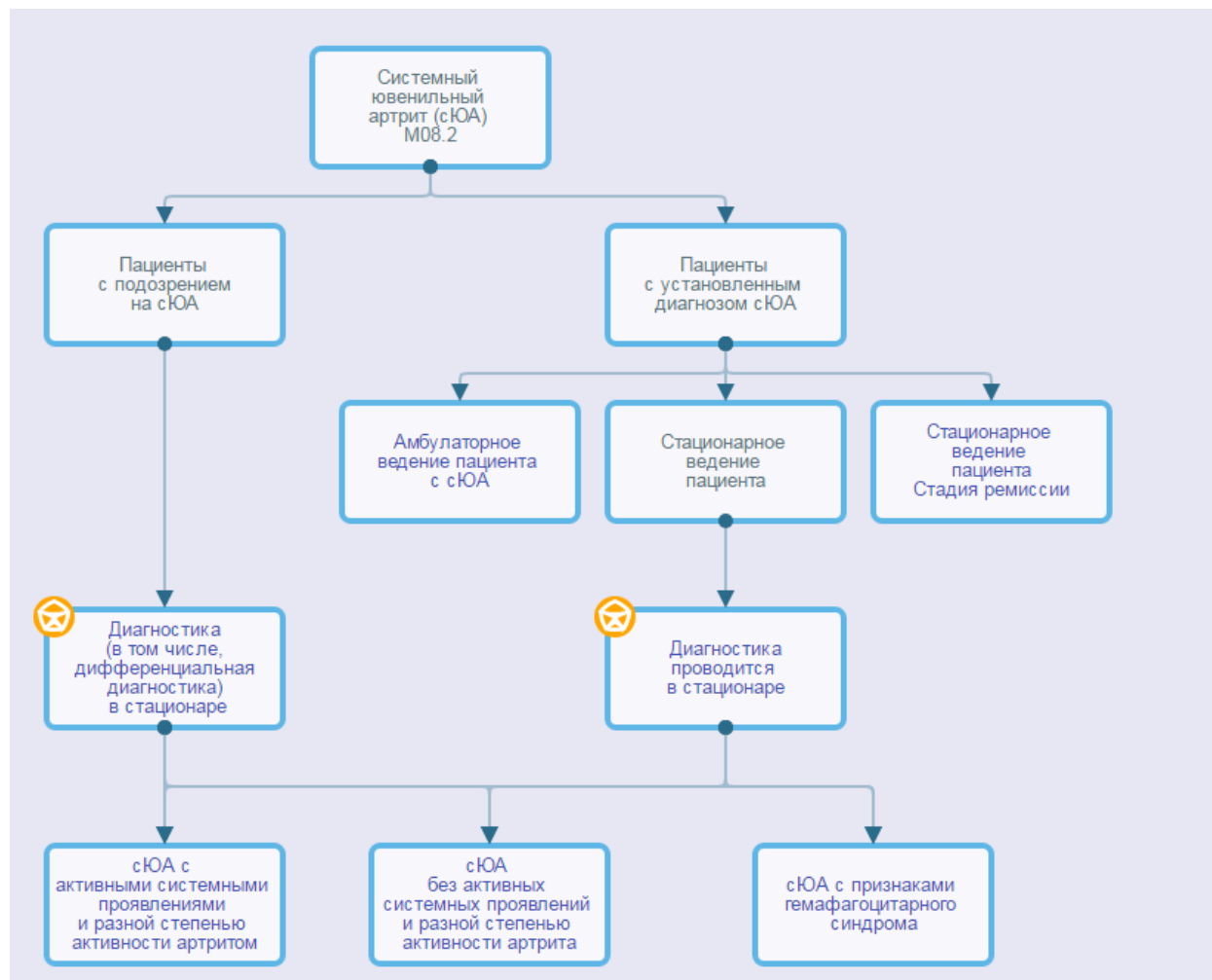


Схема 1

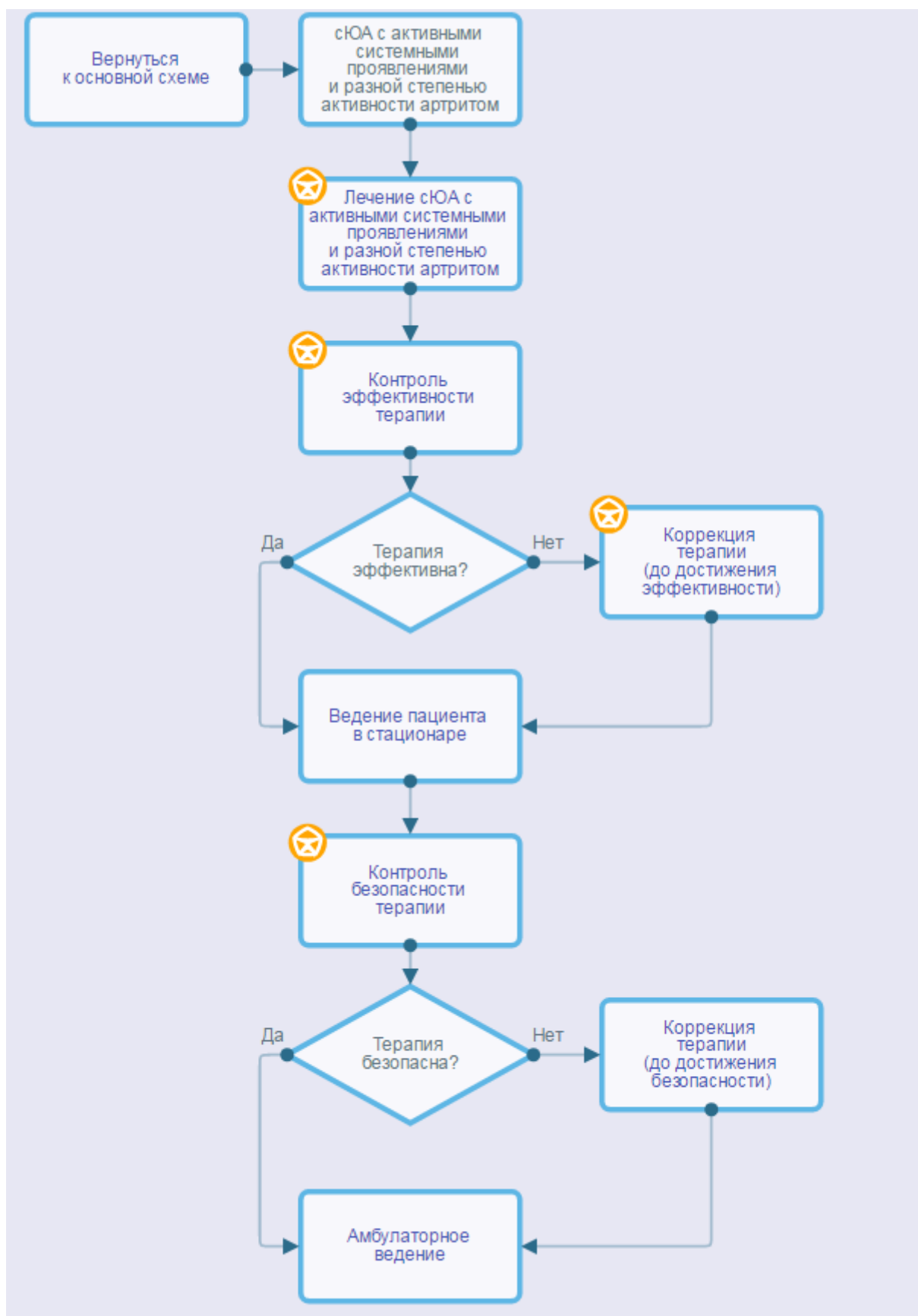


Схема 2

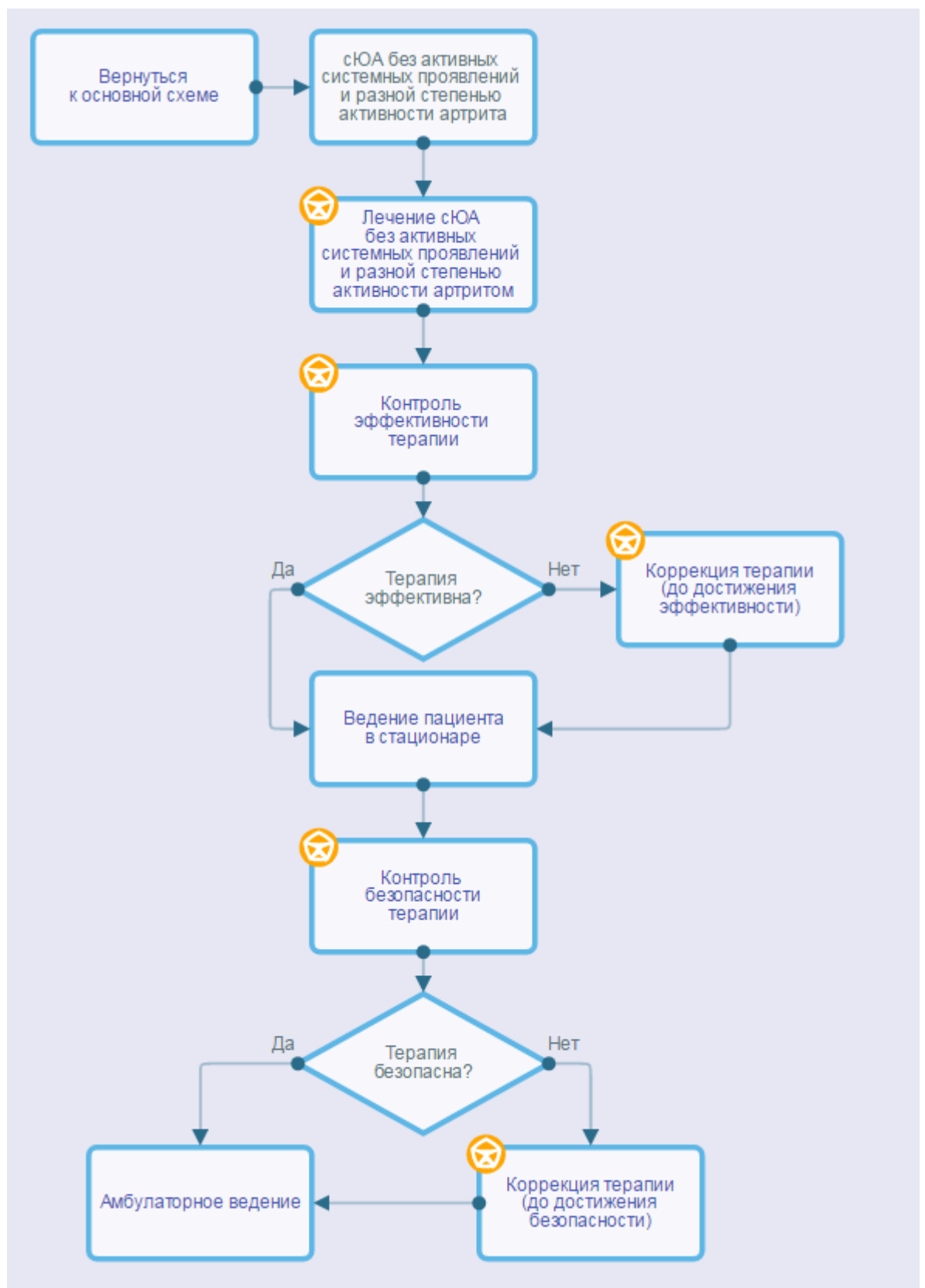


Схема 3

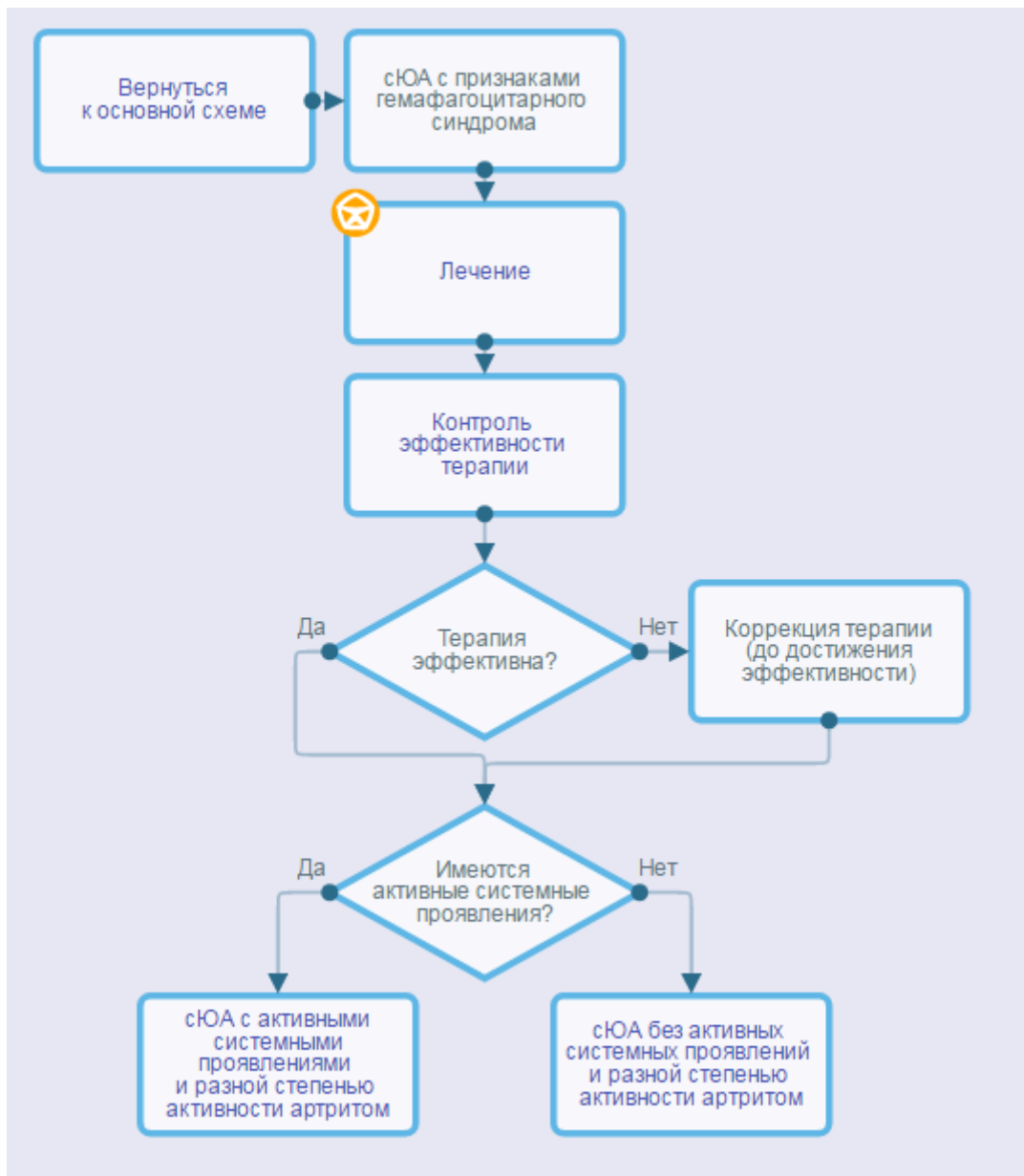


Схема 4

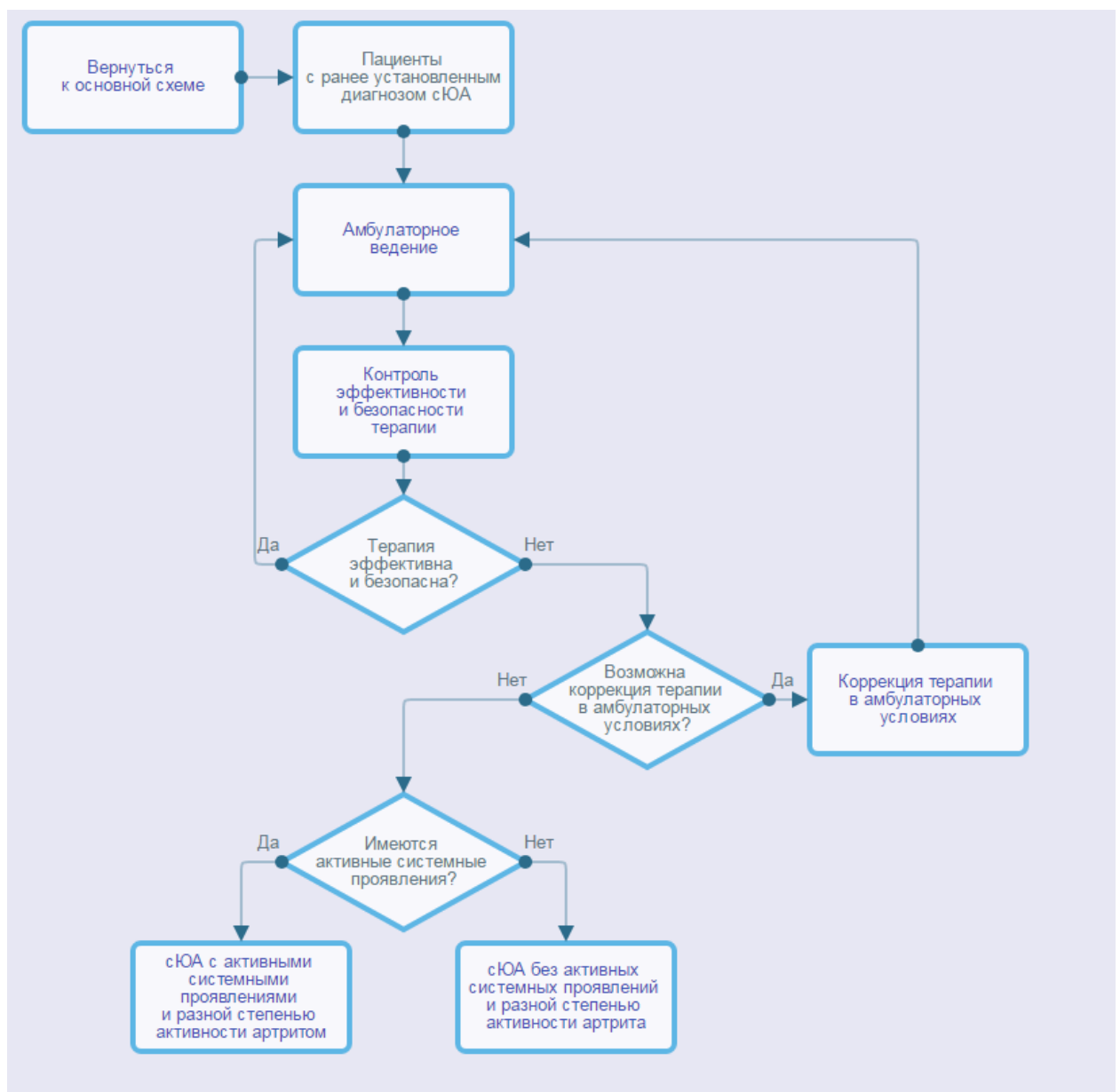
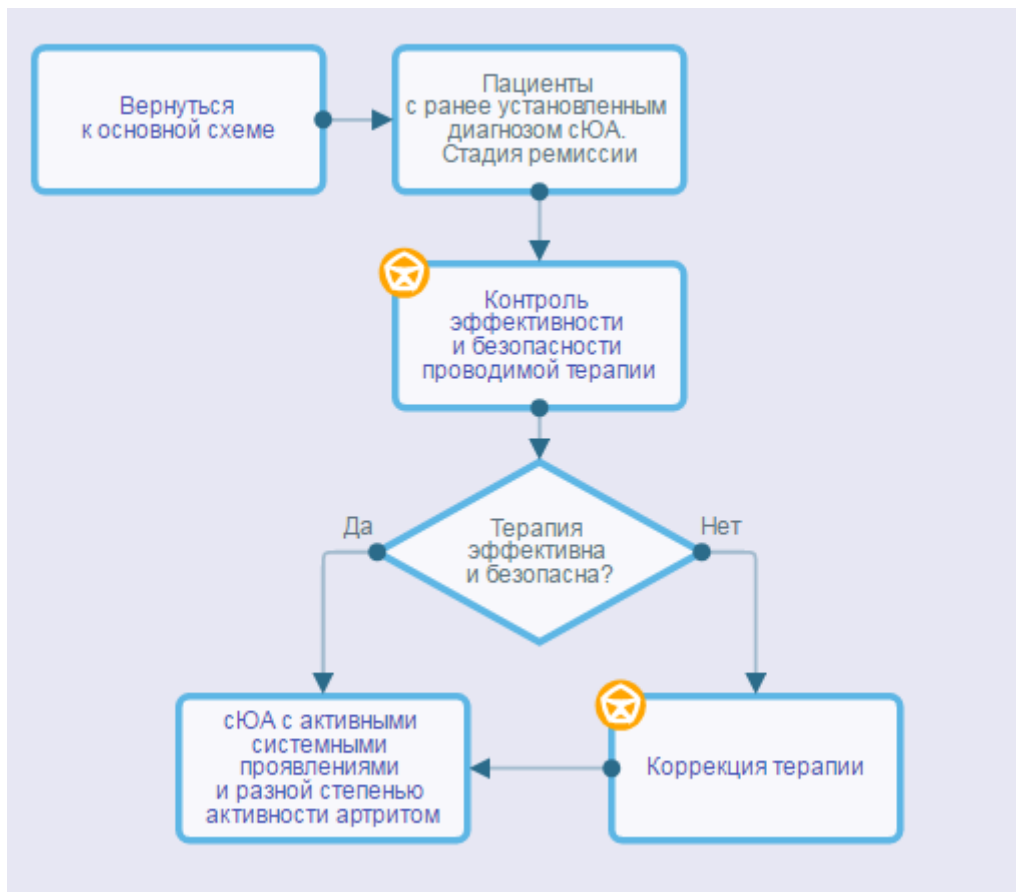


Схема 5



Приложение В. Информация для пациентов.

1. Что такое идиопатический артрит?

Что это?

Системный ювенильный идиопатический артрит (сЮИА) (синоним – системный ювенильный артрит (сЮА)) является хроническим заболеванием, которое характеризуется стойким воспалением суставов. Типичными признаками воспаления суставов являются боль, припухлость и ограничение движений. «Идиопатический» означает, что мы не знаем причину заболевания, а «ювенильный» в данном случае означает, что начало симптомов обычно происходит до 16-летнего возраста.

Что означает «хроническое заболевание»?

О заболевании говорят, что оно хроническое, когда соответствующее лечение не во всех случаях приводит к излечению, но позволяет уменьшить симптомы и улучшить лабораторные показатели. Также это означает, что после того, как диагноз установлен, невозможно предвидеть, как долго ребенок будет болеть.

Какова его частота?

сЮИА – относительно редкое заболевание, которое поражает приблизительно 1-2 детей из каждых 1 000.

Каковы причины заболевания?

Наша иммунная система защищает нас от инфекций, вызванных различными микроорганизмами, такими как вирусы или бактерии. Она способна отличать, то что является потенциально чужеродным и вредным и подлежит уничтожению, от того, что является частью нашего организма. Предполагают, что сЮИА является ненормальной реакцией нашей иммунной системы, которая частично теряет способность отличать «чужеродные» клетки от «своих» атакует собственные части тела, что приводит к воспалению, в частности, суставной выстилки. По этой причине такие заболевания, как сЮИА, называют также «аутоиммунными». Это означает, что иммунная система реагирует «против собственного организма». Однако точная информация о механизмах, являющихся причиной сЮИА, так же, как и большинства хронических воспалительных заболеваний человека, отсутствует.

Это наследственное заболевание?

сЮИА – это не наследственное заболевание, поскольку оно не может передаваться непосредственно от родителей к их детям. Тем не менее, имеется ряд генетических факторов, по большей части еще не выявленных, которые формируют предрасположенность к болезни. В научном мире достигнуто единство мнений относительно того, что это заболевание является результатом сочетания генетической предрасположенности и воздействия факторов окружающей среды (включая возбудителей инфекций). Но даже в том случае, когда может

иметь место генетическая предрасположенность, два ребенка в одной семье заболевают этой болезнью очень редко.

На основании чего диагностируется это заболевание?

Диагноз сЮИА основывается на присутствии и персистенции артрита, при этом проводится тщательное исключение какого-либо другого заболевания посредством изучения анамнеза болезни, результатов осмотра больного и лабораторных тестов. Диагноз сЮИА ставят, если заболевание начинается в возрасте до 16 лет, симптомы длятся более 6 недель и все другие заболевания, вызывающие артрит, исключаются. Этот 6-ти недельный период обусловлен необходимостью исключить другие формы переходящего артрита, которые могут быть результатом различных инфекций. Термин сЮИА включает все формы персистирующего артрита неизвестного происхождения, которые начинаются в детском возрасте. сЮИА охватывает различные уже идентифицированные (см. ниже) формы артрита. Следовательно, диагноз сЮИА основывается на наличии и персистенции артрита при тщательном исключении любого другого заболевания посредством изучения анамнеза болезни, результатов осмотра больного и лабораторных тестов.

Что происходит с суставами?

Синовиальная оболочка – это тонкая внутренняя оболочка суставной капсулы, которая при артрите становится гораздо толще и заполняется клетками воспалительного инфильтрата, а ее ткань воспаляется. При этом внутри сустава повышается выработка синовиальной жидкости. Это вызывает отек, боль и ограничение движений. Характерным проявлением воспаления сустава является его скованность, которая наблюдается после продолжительных периодов отдыха. Это особенно заметно в утреннее время (утренняя скованность).

Часто ребенок старается уменьшить боль, придавая суставу полусогнутое положение. Это положение называется «анталгическим». Этот термин подчеркивает, что оно направлено на уменьшение боли. В случае если это неправильное положение сохраняется в течение длительного времени (обычно более 1 месяца), это приводит к укорочению (контрактуры) мышц и сухожилий и развитию нарушения сгибания (разгибания). В случае ненадлежащего лечения воспаление сустава может привести к его повреждению. Это происходит под действием двух основных механизмов: вследствие сильного утолщения синовиальной оболочки (с формированием, так называемого, синовиального паннуса) и высвобождения различных веществ, которые провоцируют утрату суставом хрящевой и костной ткани. При рентгенологическом обследовании при этом имеет видны отверстия в кости. Это называется эрозией кости. Продолжительное пребывание в анталгическом положении вызывает мышечную атрофию, натяжение или сокращение мышц и мягких тканей, что приводит к нарушению сгибания.

2. Различные виды ЮИА

2.1. Существуют ли различные формы болезни?

Существует несколько форм ЮИА. Они различаются в основном количеством пораженных суставов (олигоартикулярный или полиартикулярный ЮИА), а также наличием дополнительных симптомов, таких как повышение температуры, сыпь и другие (см. следующие параграфы). Диагностика различных форм осуществляется путем наблюдения за симптомами в течение первых 6 месяцев болезни. Поэтому их также часто называют «формами начала болезни».

2.1.1 Системный ЮИА (сЮИА)

«Системный» означает, что помимо суставов артрит может поражать различные внутренние органы. сЮИА характеризуется наличием повышения температуры, сыпи и интенсивного воспаления разных органов. Эти явления могут появиться до развития артрита или на фоне артрита. Имеются длительные периоды интенсивного жара и сыпи, которая появляется в основном при максимальных подъемах температуры тела. Другие симптомы могут включать мышечные боли, увеличение печени, селезенки или лимфатических узлов и воспаление оболочки сердца (перикардит) либо легких (плеврит). Артрит, как правило, характеризующийся поражением 5 и более суставов, может возникнуть в начале болезни или появиться в дальнейшем. Этому заболеванию могут быть подвержены мальчики и девочки разного возраста, но особенно часто он встречается у детей раннего возраста и дошкольников. У половины пациентов имеются ограниченные периоды повышенной температуры и симптомов артрита. У таких пациентов, как правило, долгосрочный прогноз более благоприятный. У другой половины пациентов жар часто имеет тенденцию ослабевать, в то время как артрит нарастает и иногда с трудом поддается лечению. У меньшей части таких пациентов повышенная температура держится наряду с симптомами артрита. сЮИА составляет менее 10% от всех случаев ЮИА. Он характерен для детского возраста и редко наблюдается у взрослых.

2.2 Отличается ли это заболевание у детей от заболевания у взрослых?

Системный артрит характерен для детей, а у взрослых он наблюдается редко.

3. Диагностика и лечение

Какие необходимы лабораторные анализы?

В момент постановки диагноза для более точного определения варианта ЮИА и для выявления пациентов с риском развития специфических осложнений, таких как хронический иридоциклит, проводят лабораторные исследования в сочетании с обследованием суставов и обследованием офтальмологом. Анализ на ревматоидный фактор (РФ) представляет собой лабораторный тест, выявляющий аутоантитело. Положительный результат анализа и наличие высоких концентраций РФ указывает на подтип ЮИА.

Проводятся также и другие исследования. Определяются скорость оседания эритроцитов (СОЭ), и уровень С-реактивного белка (СРБ), которые определяют выраженность воспаления в целом. Однако диагноз, а также назначение лечения в гораздо большей степени основываются на клинических проявлениях, чем на лабораторных показателях. В зависимости от применяемого лечения, пациенты могут нуждаться в периодических исследованиях (таких как клинический анализ крови, показатели функции печени, анализ мочи), позволяющих выявлять побочные реакции и определять степень возможной токсичности лекарственных средств, которая может быть бессимптомной. Воспаление в суставе оценивается в основном путем клинического осмотра, иногда с применением методов визуализации, таких как УЗИ. Периодическое рентгеновское обследование или магнитно-резонансная томография (МРТ) позволяют оценить состояние костной ткани и рост костей, что может явиться основанием для коррекции лечения.

Как мы можем это лечить?

Какой-либо специфической терапии ЮИА не существует. Целью лечения является купирование боли, утомляемости и скованности, предотвращение разрушения суставов и костей, минимизация деформаций и улучшение подвижности суставов с сохранением роста и развития ребенка. За последние десять лет были достигнуты значительные успехи в лечении ЮИА с применением лекарственных средств, известных как биологические препараты. Однако у некоторых детей имеется «резистентность к лечению». Это означает, что, несмотря на лечение, активность болезни не снижается, и воспаление суставов не проходит. Существуют некоторые общие принципы планирования лечения, однако терапия должна быть индивидуальной для каждого ребенка. Очень важно участие родителей в принятии решений по лечению.

Лечение основывается, как правило, на применении препаратов, которые подавляют системное и/или суставное воспаление, и на реабилитационных процедурах, которые позволяют сохранить функцию суставов и способствуют предотвращению развития деформаций. Лечение является комплексным и требует сотрудничества ряда специалистов (детского ревматолога, хирурга-ортопеда, физиотерапевта, офтальмолога).

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

НПВП традиционно остаются основным средством лечения всех форм ЮИА и других детских ревматических заболеваний. Это средства для симптоматического противовоспалительного и антипиретического (понижающего температуру) лечения; «симптоматическое» значит, что они не способны вызвать ремиссию заболевания, а лишь купируют симптомы, связанные с воспалением. Наиболее часто применяются диклофенак натрия, нимесулид и мелоксикам, напроксен и ибупрофен, аспирин. НПВП обычно хорошо переносятся детьми: дискомфорт в области желудка, являющийся наиболее частым побочным эффектом у взрослых, у детей встречается реже. Иногда один НПВП может быть

эффективен в том случае, когда другой недостаточно эффективен. Комбинирование различных НПВП не показано. Оптимальное воздействие на воспаление суставов отмечается через несколько недель после начала лечения.

Внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов

- Внутрисуставные инъекции используются в случае, когда имеется один или несколько суставов с выраженным воспалением, которое значительно ограничивает нормальное движение сустава и/или сопровождается сильной болью в суставе. В сустав вводят кортикостероид пролонгированного (длительного) действия. В Российской Федерации предпочтение отдается бетаметазону – препарату, который действует длительное время (часто на протяжении многих месяцев). Его всасывание в системный кровоток является минимальным. Этот препарат применяется только как дополнительное средство для лечения сЮИА. Этот препарат можно использовать много раз для лечения одного и того же сустава. Внутрисуставная инъекция может выполняться под местной анестезией или под общим наркозом (обычно в младшем возрасте), в зависимости от возраста ребенка, типа сустава и количества суставов, в которые выполняются инъекции. Как правило, рекомендуется проводить не более 3-4 инъекций в год в один и тот же сустав.

Препараты второй линии

Препараты второй линии показаны детям, у которых полиартрит прогрессирует, несмотря на адекватное лечение при помощи НПВП и инъекций кортикостероидов. Препараты второй линии в основном добавляются к предшествующему лечению НПВП, которое при этом обычно продолжается. Эффект большинства препаратов второй линии становится полностью очевидным только спустя несколько недель или месяцев лечения.

Метотрексат

- Вне всяких сомнений, среди препаратов второй линии, применяемых для лечения детей с ЮИА, во всем мире предпочтение отдается метотрексату. В нескольких исследованиях была доказана его эффективность, а также изучен его профиль безопасности на протяжении нескольких лет применения. В медицинской литературе в настоящее время определена максимальная эффективная доза – 15 мг/м² площади поверхности тела). Она вводится либо перорально, либо парентеральным путем (обычно путем подкожных инъекций). При сЮИА метотрексат недостаточно эффективен в отношении системных проявлений. Метотрексат применяется у детей с активным артритом в сочетании с другими препаратами, в том числе генно-инженерными биологическими агентами. Метотрексат, как правило, хорошо переносится детьми. Наиболее распространенными побочными явлениями считаются

непереносимость со стороны желудка и повышение уровня печеночной трансаминазы в крови. Поскольку препарат обладает потенциальной токсичностью, во время лечения необходимо периодически контролировать лабораторные показатели. В настоящее время метотрексат зарегистрирован для применения при ЮИА во многих странах по всему миру. Рекомендуется также комбинированная терапия метотрексатом с фолиевой или фолиновой кислотой – витамином, который снижает риск развития побочных эффектов, особенно со стороны функции печени.

Кортикостероиды

Кортикостероиды являются наиболее эффективными из доступных противовоспалительных препаратов, но их использование ограничено тем, что длительное их применение сопровождается рядом серьезных побочных явлений, в том числе остеопорозом и замедлением роста. Тем не менее, преимуществом кортикостероидов является то, что их можно применять для лечения системных симптомов, которые не поддаются другому лечению, при жизнеугрожающих системных осложнениях, а также как «переходное» лечение в острый период заболевания и в период ожидания появления эффекта от действия препаратов второй линии.

Биологические препараты

В течение последних нескольких лет открылись новые перспективы применения препаратов, известных как биологические препараты. Врачи используют этот термин для обозначения производимых с помощью биологической инженерии лекарственных средств, действие которых, в отличие от метотрексата или других иммунодепрессантов, направлено, в первую очередь, против специфических молекул (фактора некроза опухоли (ФНО), интерлейкина 1, интерлейкина 6 или молекулы, стимулирующей Т-лимфоциты). Было показано, что биологические препараты являются мощными средствами для блокирования воспалительного процесса, характерного для ЮИА. В настоящее время имеется целый ряд биологических препаратов, и почти все они одобрены для применения при ЮИА (см. педиатрическое законодательство ниже).

Ингибитор интерлейкина 1 канакинумаб и интерлейкина 6 (тоцилизумаб)

Эти препараты особенно хороши для лечения сЮИА. Обычно лечение сЮИА начинается с кортикостероидов. Несмотря на эффективность, лечение кортикостероидами сопровождается побочными эффектами, среди которых особенно выделяется воздействие на рост. Поэтому если кортикостероиды не в состоянии снизить активность заболевания в течение короткого периода времени (обычно несколько месяцев), врачи добавляют ингибиторы (блокаторы) интерлейкина-1 (анакинра или канакинумаб) или интерлейкина-6 (тоцилизумаб) для лечения как системных манифестаций (повышение температуры), так и артрита. В Российской Федерации в настоящее время для лечения сЮИА зарегистрированы тоцилизумаб и канакинумаб с возраста 2 года. У детей с сЮИА внесуставные проявления

крайне редко проходят спонтанно, значительно чаще на фоне лечения тоцилизумабом или канакинумабом, а артрит сохраняется. В этих случаях, метотрексат может применяться отдельно или в комбинации с блокаторами ФНО α .

Ингибиторы ФНО α

Ингибиторы ФНО α являются препаратами, которые селективно блокируют ФНО – важный медиатор воспалительного процесса. Они используются отдельно или в сочетании с метотрексатом и эффективны у большинства пациентов с активным артритом. Их эффект достигается достаточно быстро, и в настоящее время показано, что им присущ хороший уровень безопасности, по крайней мере в течение нескольких лет лечения. Однако для установления потенциальных долгосрочных побочных эффектов необходимо более длительное наблюдение. Блокаторы ФНО α наиболее широко используются для лечения ЮИА. Существует несколько видов блокаторов ФНО α , которые в значительной степени различаются по способу и частоте введения. Например, этанерцепт вводят подкожно дважды или один раз в неделю, адалимумаб – подкожно раз в 2 недели, а инфликсимаб – один раз в месяц в виде внутривенной инфузии. Другие препараты этого класса все еще проходят клинические исследования (например, голимумаб и цертолизумаб пегол) для применения у детей. Имеются также препараты, проходящие клинические испытания в исследованиях с участием взрослых пациентов, которые в будущем могут стать доступными для детей. При сЮИА блокаторы ФНО α имеют ограниченные показания. сЮИА с активными внесуставными проявлениями, как правило, лечат при помощи других биопрепаратов, например, блокатора ИЛ-1 (канакинумаб) или ИЛ-6 (тоцилизумаб). Блокаторы ФНО α применяют по отдельности или в комбинации с метотрексатом. Как и остальные препараты второй линии, они должны применяться под строгим медицинским контролем.

Другие дополнительные способы лечения

Реабилитация

Реабилитация является важным компонентом лечения. Она включает соответствующие упражнения, а также, при наличии показаний, использование суставных шин для удержания суставов в удобной позе, чтобы предотвратить боль, скованность, мышечные контрактуры и деформации суставов. Реабилитация должна начинаться на ранней стадии и проводиться рутинно для улучшения или сохранения состояния суставов и мышц.

Ортопедическая хирургия

Основными показаниями для ортопедической хирургии является необходимость эндопротезирования сустава (в основном, применяется эндопротезирование тазобедренного или коленного сустава в случае его разрушения) и хирургическое высвобождение мягких тканей при стойких контрактурах.

Как насчет нетрадиционных методов лечения / дополнительной терапии?

Есть много дополнительных и альтернативных методов лечения, и это может ввести в заблуждение пациентов и их семьи. Подумайте хорошенько о рисках и преимуществах применения такой терапии, поскольку ее эффективность не доказана и может обходиться дорого как в плане времени, нагрузки на ребенка, так и в денежном выражении. Если вы хотите разобраться в возможностях дополнительных и альтернативных методов лечения, пожалуйста, обсудите эти варианты со своим детским ревматологом. Некоторые методы лечения способны взаимодействовать с обычными лекарствами. Большинство врачей не будут против альтернативных методов лечения при условии, что вы будете следовать рекомендациям врача. Очень важно не прекращать прием лекарств, прописанных врачом. Когда лекарства, такие как кортикостероиды, необходимы, чтобы держать болезнь под контролем, то прекращение их приема может оказаться очень опасным, если заболевание по-прежнему находится в активной фазе. Пожалуйста, обсудите вопросы, которые вас беспокоят в отношении назначенного препарата, с врачом вашего ребенка.

Когда необходимо начинать лечение?

В настоящее время существуют международные и национальные рекомендации, которые помогут врачам и семьям выбрать лечение. Американской коллегией ревматологов (ACR, см. www.rheumatology.org) недавно выпущены Международные рекомендации, и еще одни рекомендации в настоящее время находятся на стадии подготовки Европейским обществом детских ревматологов (PRES, см. www.pres.org.uk).

Как обстоят дела с законодательством относительно применения для детей будущих перспективных методов лечения по утвержденным и неутвержденным показаниям?

15 лет назад все препараты, используемые для лечения ЮИА и многих других детских заболеваний, не были должным образом изучены для применения у детей. Это означает, что врачи назначали лекарства, основываясь на личном опыте или на исследованиях, проведенных с участием взрослых пациентов. В самом деле, в прошлом проведение клинических испытаний в педиатрической ревматологии было затруднено, в основном из-за отсутствия финансирования исследований с участием детей и недостаточной заинтересованности со стороны фармацевтических компаний ввиду того, что педиатрический рынок невелик и затраты на исследования не окупаются. Ситуация резко изменилась несколько лет назад. Это было связано с принятием в США Закона об улучшении фармакотерапии в педиатрии и специфического законодательства для разработки лекарств для детей (Педиатрический регламент) в Европейском Союзе (ЕС). Эти инициативы, по сути, вынуждают фармацевтические компании проводить исследования лекарств также и с участием детей. Инициативы США и ЕС, наряду с наличием 2 крупных сетей: Организации по проведению международных исследований в области педиатрической ревматологии (PRINTO – www.printo.it), которая объединяет более 50 стран по всему миру, и Совместной исследовательской группы по педиатрической ревматологии (PRCSG –

www.prcsg.org), базирующейся в Северной Америке, – оказали очень положительное влияние на развитие педиатрической ревматологии, в частности, на разработку новых методов лечения для детей с ЮИА. Российская Федерация является активным участником практически всех клинических исследований биологических препаратов у детей. Иногда проведение исследований требует применения плацебо (таблетки или инфузии без активного вещества), чтобы убедиться, что исследуемый препарат приносит больше пользы, чем вреда. Благодаря этому важному исследованию, на сегодняшний день зарегистрированы некоторые препараты, в частности для лечения ЮИА. Это означает, что регулирующие органы, такие как Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA), Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) и несколько национальных органов, пересмотрели научную информацию, поступающую в результате клинических испытаний, и позволили фармацевтическим компаниям заявить на этикетке препарата, что он является эффективным и безопасным для детей. Список лекарств, специально одобренных для лечения ЮИА, включает метотрексат, этанерцепт, адалимумаб, абатасепт, тоцилизумаб и канакинумаб. В настоящее время исследуются некоторые другие препараты для детей, так что вашему ребенку его врач может предложить участвовать в таких исследованиях. Есть другие препараты, которые формально не одобрены для применения при ЮИА, например, некоторые нестероидные противовоспалительные препараты, азатиоприн, циклоспорин, анакинра, инфликсимаб, голимумаб и цертолизумаб. Эти препараты могут применяться даже без утвержденного показания (так называемое применение по незарегистрированным показаниям), и ваш врач может предложить их применение, особенно если нет других доступных видов лечения.

Каковы основные побочные эффекты лечения?

Препараты, используемые при лечении ЮИА, как правило, хорошо переносятся. Непереносимость со стороны желудка – самое частое побочное действие НПВП (которые именно поэтому необходимо принимать с пищей) – у детей отмечается менее часто, чем у взрослых. НПВП могут вызывать повышение уровня некоторых ферментов печени в крови, но это редкое явление при приеме препаратов, за исключением аспирина. Метотрексат также хорошо переносится. Нередки желудочно-кишечные побочные эффекты, такие как тошнота и рвота. Для контроля потенциальной токсичности важно проверять уровень ферментов печени, делая обычные анализы крови. Наиболее частым лабораторным изменением является повышение активности ферментов печени, которое нормализуется при отмене или снижении дозы метотрексата. Применение фолиновой или фолиевой кислоты позволяет снизить частоту гепатотоксичности. Реакции гиперчувствительности на метотрексат встречаются редко. Длительное применение кортикостероидов в высоких дозах сопровождается рядом важных побочных эффектов. Они включают задержку роста и остеопороз. Высокие дозы кортикостероидов вызывают заметное повышение аппетита, что в

свою очередь может привести к ожирению. Поэтому важно поощрять детей есть пищу, которая может удовлетворить их аппетит без увеличения потребления калорий. Биологические препараты, как правило, хорошо переносятся, по крайней мере, в первые годы лечения. Пациентов необходимо тщательно контролировать на предмет возможного возникновения инфекций или других нежелательных явлений. Тем не менее, важно понимать, что опыт применения лекарственных средств, используемых для лечения ЮИА, ограничен количественно (только несколько сотен детей приняли участие в клинических испытаниях) и по времени (биологические препараты стали доступны только с 2000 года). По этим причинам в настоящее время существует несколько реестров ЮИА для контроля за лечением детей биологическими препаратами на национальном (например, в Германии, Великобритании, США и др.) и международном уровне (например, Pharmachild, который является проектом, осуществляемым Организацией по проведению международных исследований в области педиатрической ревматологии (PRINTO) и Европейским обществом детских ревматологов (PRES)), целью которых является тщательный мониторинг детей с ЮИА и определение возможного возникновения явлений, связанных с безопасностью в долгосрочной перспективе (через несколько лет после применения лекарственных средств). В Российской Федерации также ведется Регистр детей с системным ЮИА, целью которого, является мониторинг особенностей клинической картины заболевания, качества оказания медицинской помощи, эффективности и безопасности противоревматических препаратов, в том числе биологических.

Как долго необходимо продолжать лечение?

Лечение должно продолжаться до тех пор, пока имеется болезнь. Продолжительность заболевания непредсказуема; в большинстве случаев ЮИА после лечения в течение от нескольких до многих лет наступает спонтанная ремиссия. Течение ЮИА часто характеризуется периодическими ремиссиями и обострениями, которые требуют серьезных изменений в лечении. Вопрос о полной отмене терапии рассматривается только после того, как артрит не проявляет себя на протяжении длительного времени (2 года и более). Однако четкая информация о возможности рецидива заболевания после прекращения применения лекарства отсутствует. Врачи обычно осуществляют наблюдение за состоянием детей, больных ЮИА, пока они не станут взрослыми, даже если артрит затихает.

Каков долгосрочный прогноз артрита?

При сЮИА прогноз различный. Около половины пациентов имеют незначительные признаки артрита, и заболевание характеризуется, в основном, периодическими обострениями; окончательный прогноз зачастую хороший, и заболевание нередко переходит в форму, как правило, лекарственной ремиссии. У другой половины заболевание характеризуется персистирующим артритом, тогда как системные симптомы имеют тенденцию с годами угасать; у этой группы пациентов может развиваться тяжелая деструкция

суставов. У единичных пациентов этой группы системные симптомы сохраняются наряду с поражением суставов; эти пациенты имеют наихудший прогноз, у них может развиться амилоидоз – серьезное осложнение, требующее назначения иммуносупрессивной терапии. Прогресс в области целевой биологической терапии с применением блокаторов интерлейкина-6 (тоцилизумаб) и интерлейкина-1 (анакинра и канакинумаб), вероятно, значительно улучшит долгосрочный прогноз. В настоящее время для больных на ранней стадии заболевания не имеется доступных достоверных клинических и лабораторных характеристик, и врачи не могут предсказать, у кого из пациентов будет более неблагоприятный прогноз. Такие прогностические индикаторы могли бы представлять значительный клинический интерес, поскольку они позволили бы выделить тех пациентов, которым необходимо назначить более агрессивное лечение с самого начала заболевания. В стадии изучения находится еще ряд лабораторных маркеров, которые, как ожидается, смогут помочь определить время, когда следует прекращать лечение метотрексатом или биологическими препаратами.

4. Повседневная жизнь

Может ли диета повлиять на течение болезни?

Никаких доказательств того, что диета может влиять на болезнь, не существует. В целом, ребенок должен соблюдать сбалансированную, нормальную для своего возраста диету. Пациентам, принимающим кортикостероиды, нужно избегать переедания, так как эти препараты повышают аппетит. Кроме того, следует избегать пищи с высоким содержанием калорий и натрия во время лечения кортикостероидами, даже если их доза небольшая.

Может ли климат повлиять на течение болезни?

Доказательства того, что климат может повлиять на проявления болезни, отсутствуют. Тем не менее, смена климата, особенно выраженная инсоляция, ОРИ, кишечные и другие инфекции, которыми дети часто болеют в жарком климате, могут спровоцировать обострение заболевания. В холодную погоду утренняя скованность может сохраняться дольше.

Что могут дать физическая нагрузка и лечебная физкультура?

Цель физической нагрузки и лечебной физкультуры – обеспечить ребенку возможность оптимально участвовать во всей повседневной деятельности и выполнять все необходимые социальные роли. Кроме того, физическая нагрузка и лечебная физкультура могут быть использованы для мотивации к активному, здоровому образу жизни. Необходимым условием для достижения этих целей являются здоровые суставы и мышцы. Физическая нагрузка и лечебная физкультура могут применяться для улучшения подвижности суставов, стабилизации суставов, повышения гибкости мышц, мышечной силы, координации и выносливости (жизнеспособности). Эти аспекты здорового опорно-двигательного аппарата позволяют ребенку успешно и безопасно участвовать в школьных и

внеклассных мероприятиях, таких как активный отдых и спортивные мероприятия. Лечение и программа домашних упражнений могут быть полезными для достижения требуемого уровня силы и выносливости.

Разрешены ли занятия спортом?

Игровые виды спорта – это важный аспект повседневной жизни здорового ребенка. Одной из главных задач лечения ЮИА является обеспечение детям возможности вести по возможности нормальный образ жизни и считать себя ничем не отличающимися от своих сверстников. Лучше отдавать предпочтение тем видам спорта, в которых механический стресс для суставов отсутствует или минимален, например, таким как плавание или катание на велосипеде.

Может ли ребенок регулярно посещать школу?

- Крайне важно, чтобы ребенок систематически посещал школу. Ограниченная подвижность может быть проблемой для посещения школы; она может вызвать трудности при ходьбе, быстрое утомление, боль или скованность. В остром периоде болезни предпочтительнее обучение на дому. В ремиссии ребенок может посещать школу как его здоровые сверстники. Физическое воспитание и участие в спортивных мероприятиях рекомендуется с учетом ограничения в подвижности, обусловленного активностью болезни. Школа для детей столь же важна, как работа для взрослых – это место, где ребенок учится, как стать самостоятельной личностью, продуктивной и независимой. Родителям и учителям необходимо сделать все возможное, чтобы стимулировать больных детей участвовать в школьных мероприятиях в обычном порядке, чтобы они были успешными в учебе, способными общаться со сверстниками и взрослыми, с тем, чтобы быть принятыми и ценимыми друзьями.

Разрешены ли профилактические прививки?

- Если пациент находится на лечении иммуносупрессорами (кортикостероиды, метотрексат, биологические препараты) прививки живыми ослабленными микроорганизмами (такие, как прививки от краснухи, кори, паротита и БЦЖ) проводить не рекомендуется из-за потенциального риска распространения инфекции в результате сниженной иммунной защиты. Вакцины, которые живых микроорганизмов не содержат, а содержат только патогенные белки, вводятся по индивидуальному графику, по жестким показаниям после консультации ревматолога.

Будет ли у ребенка нормальная взрослая жизнь?

Это основная цель лечения, и в большинстве случаев так и происходит. Терапия ЮИА, действительно, кардинально улучшилась, и с новыми лекарственными средствами в будущем станет еще лучше. В настоящее время комбинированное использование

фармакологического лечения и реабилитации дает возможность предотвратить разрушение суставов у большинства пациентов. Также следует уделять пристальное внимание психологическому воздействию болезни на ребенка и его семью. Хронические заболевания, к числу которых относится ЮИА, тяжело отражаются на всей семье, и, конечно, чем серьезнее заболевание, тем труднее с ним бороться. Ребенку будет тяжело справляться со своей болезнью должным образом, если этого не делают родители. Велика привязанность родителей к своему ребенку, и чтобы упредить возможные проблемы ребенка, они его чрезмерно опекают. Положительно направленное отношение родителей, которые поддерживают ребенка и поощряют его к тому, чтобы он был, насколько это возможно, максимально самостоятельным, несмотря на болезнь, будет чрезвычайно ценной помощью ребенку для преодоления трудностей, связанных с заболеванием, позволит справляться со всем наравне со своими сверстниками и развиваться в независимую, уравновешенную личность. Команда детских ревматологов в случае необходимости должна предоставлять пациентам психосоциальную поддержку. Группа поддержки семей и благотворительные организации также могут помогать семьям справляться с болезнью.

Приложение Г1. Оценка эффективности терапии

Опросный лист состояния здоровья ребенка (СНАQ)					
<p>В этой части мы хотим получить информацию о том, как болезнь Вашего ребенка влияет на его/ее приспособленность к жизни. Вы можете дать любые замечания на оборотной стороне этой страницы. Отвечая на вопросы, Вы должны отметить один ответ, который наиболее полно отражает физические возможности ребенка (среднее состояние в течение всего дня) ЗА ПОСЛЕДНЮЮ НЕДЕЛЮ. ИМЕЙТЕ В ВИДУ ТОЛЬКО ТЕ ПРОБЛЕМЫ, КОТОРЫЕ ОБУСЛОВЛЕННЫ БОЛЕЗНЬЮ. Если ребенок из-за возраста не может выполнить какую либо из функций, применяется термин «Нельзя оценить». Например, если Ваш ребенок из-за возраста с трудом выполняет некоторые функции или не может вовсе их выполнить, но это не связано с его болезнью, используйте термин «НЕЛЬЗЯ оценить».</p>					
	Без затруднений	Умеренные затруднения	Серьезные трудности	НЕ может выполнить	Нельзя оценить
1. ОДЕВАНИЕ И ТУАЛЕТ					
Может ли Ваш ребенок:					
- Одеться, включая завязывание шнурков и застёгивание пуговиц?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Вымыть шампунем свои волосы?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Снять носки?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Подстричь ногти?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. ПОДЪЕМ					
Может ли Ваш ребенок:					
- Встать с низкого кресла или пола?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Лечь и встать с постели либо встать в детской кроватке?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. ЕДА					
Может ли Ваш ребенок:					
- Порезать кусок мяса?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Поднести ко рту чашку или стакан?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Открыть новую коробку с кукурузными хлопьями?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. ХОДЬБА					
Может ли Ваш ребенок:					
- Ходить вне дома по ровной земле?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Подняться на 5 ступеней?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Укажите, какие ПРИСПОСОБЛЕНИЯ использует Ваш ребенок, выполняя указанные функции:						
- Трость	<input type="checkbox"/>	- При одевании (пуговичный крючок, крючок для молнии, обувной рожок с длинной ручкой и т.д.)	<input type="checkbox"/>			
- Ходилки	<input type="checkbox"/>	- Толстый карандаш или специальные приспособления	<input type="checkbox"/>			
- Костыли	<input type="checkbox"/>	- Специальное или возвышенное кресло	<input type="checkbox"/>			
- Инвалидное кресло	<input type="checkbox"/>	- Другие (Уточните: _____)	<input type="checkbox"/>			
Укажите, при каких ежедневных действиях ребенка ему требуется ИЗ-ЗА БОЛЕЗНИ дополнительная помощь других лиц:						
- Одевание и Туалет	<input type="checkbox"/>	- Еда	<input type="checkbox"/>			
- Подъем	<input type="checkbox"/>	- Ходьба	<input type="checkbox"/>			
		Без затруднений	Умеренные затруднения	Серьезные трудности	НЕ может выполнить	Нельзя оценить
5. ГИГИЕНА						
Может ли Ваш ребенок:						
- Вымыть и вытереть всё тело?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
- Войти и выйти из ванны?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
- Сесть и встать с унитаза или горшка ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
- Чистить зубы?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
- Причесаться?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
6. ДОСТАТЬ ЧТО-ЛИБО						
Может ли Ваш ребенок:						
- Взять на уровне головы и опустить вниз тяжелую вещь (большую игру, книги)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
- Нагнуться и поднять с пола одежду или лист бумаги?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
- Надеть свитер через голову ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
- Повернув шею, посмотреть назад?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
7. СЖАТИЕ						
Может ли Ваш ребенок:						
- Писать ручкой/карандашом?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
- Открыть дверь автомобиля?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
- Открыть ранее вскрытую банку?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

- Открыть и закрыть водопроводный кран?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Отворить дверь, предварительно повернув дверную ручку?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. ФУНКЦИИ					
Может ли Ваш ребенок:					
- Выполнить поручения вне дома, ходить в магазин?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Войти и выйти из машины, детской машины, школьного автобуса?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Ездить на велосипеде?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Выполнять работу по дому (мыть посуду, выносить мусор, пылесосить, работать во дворе, убирать постель и комнату)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Бегать и играть?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Укажите ПРИСПОСОБЛЕНИЯ, необходимые ребенку при выполнении следующих функций:					
- Приподнятое сидение унитаза	<input type="checkbox"/>	- Специальная перекладина в ванной комнате	<input type="checkbox"/>		
- Специальное сидение в ванной	<input type="checkbox"/>	- Предметы с длинной ручкой, чтобы что-либо достать?	<input type="checkbox"/>		
- Консервный нож (если банка уже вскрыта)	<input type="checkbox"/>	- Предметы с длинной ручкой для мытья в ванной?	<input type="checkbox"/>		
Укажите повседневные функции, при выполнении которых ребенок ИЗ-ЗА БОЛЕЗНИ нуждается в дополнительной помощи других лиц:					
- Гигиена	<input type="checkbox"/>	- Сжатие и открывание предметов	<input type="checkbox"/>		
- Для того, чтобы что-нибудь достать	<input type="checkbox"/>	- Выполнение поручений и работа по дому	<input type="checkbox"/>		
9. БОЛЬ: кроме того, мы хотели бы уточнить сопровождается ли болезнь Вашего ребенка болью или нет? Если «ДА», оцените, какую боль испытывал Ваш ребенок ЗА ПОСЛЕДНЮЮ НЕДЕЛЮ? Дайте оценку боли Вашего ребенка, отмечая ее на специальной линии Без боли 0 100 Очень сильная боль					
ФИНАЛЬНАЯ ОЦЕНКА: Учитывая все негативные стороны болезни, дайте общую оценку состояния здоровья Вашего ребенка, отмечая это на специальной линии: Очень хорошее 0 _____ 100 Очень плохое					

Критерии активности болезни Американской коллегии ревматологов (АКР, 2011)

Юношеский артрит с системным началом без активного суставного синдрома:

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

оценка активности болезни врачом по ВАШ > 7 из 10 баллов.

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

- Низкая активность (наличие всех критериев):
 - число пораженных суставов ≤ 4 ;
 - СОЭ или СРБ в норме;
 - оценка активности болезни врачом по ВАШ < 4 из 10 баллов;
 - оценка общего состояния пациентом или родителем по ВАШ < 2 из 10 баллов.
- Средняя активность (по наличию критериев не соответствует низкой и высокой):
 - наличие > 1-го критерия низкой степени и < 3-х критериев высокой активности.
- Высокая активность (наличие ≥ 3 -х критериев):
 - число пораженных суставов > 8;
 - СОЭ или СРБ выше нормы в 2 раза;
 - оценка активности болезни врачом по ВАШ ≥ 7 из 10 баллов;
 - оценка общего состояния пациентом или родителем по ВАШ ≥ 5 из 10 баллов.

Критерии оценки эффективности противоревматической терапии у пациентов с сЮА

Эффективность терапии оценивается по **педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКРпеди)** и критериям стадии неактивной болезни/ремиссии **C. Wallace et al., 2011**, в сроки, указанные в таблице.

Для оценки эффекта по критериям АКРпеди используются следующие показатели:

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

Показатели улучшения 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 стадии неактивной болезни/ремиссии (С. Wallace et al., 2011)

- отсутствие суставов с активным артритом;
- отсутствие лихорадки, сыпи, серозита, спленомегалии или генерализованной лимфаденопатии, типичных для ювенильного артрита; а не типичных?
- 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.

Приложение Г2. Сроки проведения контроля эффективности терапии сЮА

№	МНН лекарственного средства	Сроки проведения контроля эффективности терапии ¹
1	Метотрексат	Через 3 и 6 месяцев с момента начала лечения. Далее – каждые 6 месяцев
2	Тоцилизумаб	Через 3 и 6 месяцев с момента начала лечения. Далее – каждые 6 месяцев
3	Канакинумаб	Через 3 месяца с момента начала лечения. Далее – каждые 6 месяцев
4	Ритуксимаб	Через 16-24 недели с момента начала лечения. Далее – каждые 6 месяцев
5	Адалимумаб	Через 3 месяца с момента начала лечения. Далее –

		каждые 6 месяцев
6.	Этанерцепт	Через 3 месяца с момента начала лечения. Далее – каждые 6 месяцев

¹ - Коррекция терапии проводится на любом этапе лечения при ее неэффективности и/или небезопасности.

Приложение Г3. Расшифровка примечаний

...^ж – лекарственный препарат, входящий в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2016 год (Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 N 2724-р)

...^{вк} – лекарственный препарат, входящий в Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций (Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 N 2724-р)