

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ПЕДИАТРОВ
ДЕТСКАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

Ювенильный артрит

Под редакцией А.А. Баранова, Е.И. Алексеевой

Москва
ПедиатрЪ
2013

УДК 616.72-002-053.6

ББК 57.334.181.2

Ю14

Ю14 Ювенильный артрит: клинические рекомендации для педиатров. Детская ревматология / под ред. А. А. Баранова, Е. И. Алексеевой; Науч. центр здоровья детей РАМН, Первый Московский гос. мед. ун-т им. И. М. Сеченова. — М.: ПедиатрЪ, 2013. — 120 с.

ISBN 978-5-904753-26-9

Клинические рекомендации «Ювенильный артрит» подготовлены при активном участии сотрудников двух крупнейших образовательных научно-исследовательских учреждений – Научного центра здоровья детей РАМН и Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова. Авторы обобщили мировой и собственный многолетний клинический опыт, представили современные данные об этиологии, патогенезе, диагностике и лечении ювенильного артрита.

Издание предназначено педиатрам, ревматологам, врачам общей практики, терапевтам, преподавателям и слушателям системы послевузовского профессионального образования и непрерывного профессионального обучения врачей разных специальностей. Авторы надеются, что информация, представленная в клинических рекомендациях, будет способствовать улучшению оказания медицинской помощи детям, страдающим ювенильным артритом.

УДК 616.72-002-053.6

ББК 57.334.181.2

ISBN 978-5-904753-26-9



© Коллектив авторов, 2013
© Союз педиатров России, 2013
© Издательство «ПедиатрЪ», 2013

КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ

Алексеева Екатерина Иосифовна, докт. мед. наук, профессор, заведующая ревматологическим отделением Научного центра здоровья детей РАМН, декан педиатрического факультета Первого МГМУ им. И. М. Сеченова.

Баранов Александр Александрович, докт. мед. наук, профессор, академик РАН и РАМН, директор Научного центра здоровья детей РАМН, заведующий кафедрой педиатрии и детской ревматологии педиатрического факультета Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, главный внештатный специалист-эксперт Министерства здравоохранения РФ — главный специалист педиатр, председатель Исполкома Союза педиатров России.

Бзарова Татьяна Маратовна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник ревматологического отделения Научного центра здоровья детей РАМН.

Валиева Сания Ириковна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник ревматологического отделения Научного центра здоровья детей РАМН.

Денисова Рина Валериановна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник ревматологического отделения Научного центра здоровья детей РАМН.

Исаева Ксения Борисовна, канд. мед. наук, врач-педиатр ревматологического отделения Научного центра здоровья детей РАМН.

Карагулян Наталья Александровна, канд. мед. наук, врач-офтальмолог консультативно-диагностического центра НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения Научного центра здоровья детей РАМН.

Литвицкий Петр Францевич, докт. мед. наук, профессор, член-корр. РАМН, заведующий кафедрой патофизиологии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова им. И. М. Сеченова.

Митенко Елена Владимировна, научный сотрудник ревматологического отделения Научного центра здоровья детей РАМН.

Слепцова Татьяна Владимировна, канд. мед. наук, научный сотрудник ревматологического отделения Научного центра здоровья детей РАМН.

Фетисова Анна Николаевна, врач-педиатр ревматологического отделения Научного центра здоровья детей РАМН.

Чистякова Евгения Геннадьевна, канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии и детской ревматологии педиатрического факультета Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, ведущий научный сотрудник ревматологического отделения Научного центра здоровья детей РАМН.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД	— артериальное давление	ПЦР	— полимеразная цепная реакция
АКЛ	— антитела к кардиолипину	РА	— ревматоидный артрит
АКР	— Американская коллегия ревматологов	РеА	— реактивный артрит
АКР_{педи}	— педиатрические критерии Американской коллегии ревматологов	РНП	— рибонуклеопротеид
АЛТ	— аланинаминотрансфераза	РСК	— реакция связывания комплемента
АНФ	— антинуклеарный фактор	РТА	— реакция гемагглютинации
АСТ	— аспаратаминотрансфераза	РФ	— ревматоидный фактор
АЧТВ	— активированное частичное тромбопластиновое время	РФ-	— серонегативный
ВАШ	— визуальная аналоговая шкала	РФ+	— серопозитивный
ВГН	— верхняя граница нормы	СОЭ	— скорость оседания эритроцитов
ГК	— глюкокортикоиды	СРБ	— С-реактивный белок
ДВС-синдром	— синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови	СЮА	— системный ювенильный артрит
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт	ТТГ	— тиреотропный гормон
ИАПФ	— ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	T_{1/2}	— период полувыведения
ИЛ	— интерлейкины	УЗИ	— ультразвуковое исследование
ИФА	— иммуноферментный анализ	УП	— узелковый полиартериит
КТ	— компьютерная томография	ФНО α	— фактор некроза опухолей α
КФК	— креатинфосфокиназа	ЦМВ	— цитомегаловирус
ЛДГ	— лактатдегидрогеназа	ЦНС	— центральная нервная система
ЛС	— лекарственные средства	ЦОГ	— циклооксигеназа
ЛУ	— лимфатический узел	ЭГДС	— эзофагогастродуоденоскопия
ЛФК	— лечебная физкультура	ЭКГ	— электрокардиография
МНО	— международное нормализованное отношение	ЭхоКГ	— эхокардиография
МРТ	— магнитно-резонансная томография	ЮА	— ювенильный артрит
МТ	— метотрексат	ССР	— циклический цитрулинированный пептид
НПВП	— нестероидные противовоспалительные препараты	C_{max}	— максимальная концентрация
		EULAR	— Европейская лига против ревматизма
		Ig	— иммуноглобулин
		ILAR	— Международная лига ревматологических ассоциаций
		PAMP	— патогенассоциированные молекулярные структуры
		TLR	— toll-подобные рецепторы

ГЛАВА 1

ЮВЕНИЛЬНЫЙ АРТРИТ

1.1. ХАРАКТЕРИСТИКА ПОНЯТИЯ

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

1.2. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

ЮА — одно из наиболее частых и самых инвалидизирующих ревматических заболеваний, встречающихся у детей. Заболеваемость ЮА составляет от 2 до 16 на 100 тыс. детского населения в возрасте до 16 лет. Распространенность ЮА в разных странах колеблется от 0,05 до 0,6%. На территории Российской Федерации распространенность ЮА у детей до 18 лет достигает 62,3, первичная заболеваемость — 16,2 на 100 тыс., в том числе у подростков, соответственно, 116,4 и 28,3, у детей до 14 лет — 45,8 и 12,6. Чаще артритом (ЮА) болеют девочки. Смертность — в пределах 0,5–1%.

1.3. КЛАССИФИКАЦИЯ

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

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

Сравнительная характеристика классификаций ЮА представлена в табл. 1 и 2.

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

Таблица 1. Классификации ювенильных артритов

ACR (Американская коллегия ревматологов)	EULAR (Европейская лига против ревматизма)	ILAR (Международная лига ревматологических ассоциаций)
Ювенильный ревматоидный артрит	Ювенильный хронический артрит	Ювенильный идиопатический артрит
Системный	Системный	Системный
Полиартикулярный	Полиартикулярный	Полиартикулярный РФ-
	Ювенильный ревматоидный артрит (РФ+)	Полиартикулярный РФ+
Олиго-(пауци-)арттикулярный	Олиго-(пауци-)арттикулярный	Олигоарттикулярный Персистирующий Прогрессирующий
	Ювенильный псориатический артрит	Псориатический артрит
	Ювенильный анкилозирующий спондилит	Артрит, ассоциированный с энтезитом
		Недифференцированный артрит

Примечание. РФ — ревматоидный фактор, РФ- — серонегативный, РФ+ — серопозитивный.

Таблица 2. Характеристика классификационных критериев ювенильных артритов

Характеристика	ACR	EULAR	ILAR
	Клинические критерии		
	Дебют и течение	Дебют	Дебют и течение
Тип дебюта	3	6	7
Подтип течения	9	Нет	2
Возраст дебюта артрита, годы	≤ 16	≤ 16	≤ 16
Длительность артрита	≥ 6 нед	≥ 3 мес	≥ 6 нед
Включает ювенильный анкилозирующий спондилит	Нет	Да	Да
Включает ювенильный псориатический артрит	Нет	Да	Да
Включает воспалительные заболевания кишечника	Нет	Да	Да
Включает реактивный артрит	Нет	Нет	Нет
Исключение всех других болезней	Да	Да	Да

1.3.1. Классификация ILAR ювенильного идиопатического артрита

Системный артрит

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

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

Критерии исключения:

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

Олигоартикулярный

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

Имеются 2 субварианта:

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

Критерии исключения:

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

Полиартикулярный (РФ-негативный)

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

Критерии исключения:

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

Полиартикулярный (РФ-позитивный)

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

Критерии исключения:

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

Псориатический артрит

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

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

Критерии исключения:

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

Артрит, ассоциированный с энтезитом

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

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

Критерии исключения:

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

Недифференцированный артрит

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

1.4. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Первичный антиген неизвестен. Чужеродный антиген поглощается и перерабатывается антиген-презентирующими клетками (дендритными, макрофагами, В лимфоцитами и др.), которые, в свою очередь, презентуют его Т лимфоцитам (или информацию о нем). Взаимодействие антиген-презентирующей клетки с CD4⁺-лимфоцитами стимулирует синтез ими соответствующих цитокинов. Интерлейкин 2 (ИЛ 2), вырабатываемый при активации Th1, взаимодействует со специфическими ИЛ 2-рецепторами, что вызывает клональную экспансию Т лимфоцитов и стимулирует рост В лимфоцитов. Последнее приводит к массивному синтезу иммуноглобулина (Ig) G плазматическими клетками, повышает активность естественных киллеров (NK) и активирует макрофаги. ИЛ 4, синтезирующийся Th2-клетками, вызывает активацию гуморального звена иммунитета (что проявляется возрастающим синтезом антител), стимуляцию эозинофилов и тучных клеток, а также развитие аллергических реакций.

Активированные клетки (макрофаги, Т, В лимфоциты и др.) синтезируют провоспалительные цитокины ИЛ 1, ИЛ 6, ИЛ 8, ИЛ 17, фактор некроза опухолей α (ФНО α) и др. Гиперпродукция провоспалительных цитокинов лежит в основе неоваскулогенеза; повреждения синовиальной оболочки сустава, хряща (а впоследствии и кости), а также в основе развития системных проявлений болезни. Велика вероятность того, что ФНО α , ИЛ 17 и другие провоспалительные цитокины становятся основными факторами трансформации острого иммунного воспаления (свойственного ранней стадии ювенильного артрита) в хроническое с развитием паннуса и необратимым разрушением суставных структур. Кроме того, ИЛ 17 стимулирует выработку RANKL (лиганд семейства ФНО), который способен активировать остеокласты и усиливать костную резорбцию. Нарушение процессов остеогенеза различного происхождения сочетается с выраженными изменениями продукции таких цитокинов, как ИЛ 1, ФНО α , ИЛ 6, ИЛ 8.

Системный вариант ювенильного артрита (СЮА) — особая форма ЮА. Клинические проявления при этом варианте болезни связаны с уникальными иммунологическими нарушениями. Есть ряд доказательств, свидетельствующих о том, что роль приобретенного иммунитета при СЮА может быть значительно ограничена по сравнению с другими формами заболевания, в то время как вклад врожденного иммунитета может быть более значительным. СЮА следует рассматривать как аутовоспалительный синдром, а не как классическое аутоиммунное заболевание. Многие клинические проявления СЮА сходны с симптомами, которые наблюдаются при аутовоспалительных синдромах. На уровне генома одной из отличительных особенностей системной формы ЮА является отсутствие четкой связи с главным комплексом гистосовместимости (major histocompatibility complex — МНС) класса II. Основными эффекторными клетками при СЮА являются моноциты и нейтрофилы, а не лимфоциты.

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

При СЮА активируются пути врожденного иммунитета. Эти пути обычно инициируются посредством распознавания патогенассоциированных молекулярных структур (PAMP) Toll-подобными рецепторами (TLR), экспрессированными на клетках системы

врожденного иммунитета. Подобное распознавание вызывает активацию внутриклеточных сигнальных путей, приводя к активации фактора транскрипции NFκB. Транслокация активированного NFκB в ядро вызывает повышение уровня экспрессии генов, кодирующих провоспалительные цитокины, включая ИЛ 6, ИЛ 1, ИЛ 18, ФНО α и колониестимулирующие факторы. Эти цитокины благодаря своим эффектам, оказываемым на гипоталамус, костный мозг, печень и клетки сосудистого эндотелия, инициируют каскад воспалительных реакций. Поскольку передача сигнала посредством рецепторов ИЛ 1 (ИЛ 1R) и ИЛ 18 (ИЛ 18R) проходит через сигнальный путь TLR4, для ИЛ 1 и ИЛ 18 характерны петли положительной обратной связи, которые в последующем вносят свой вклад в поддержание воспалительных ответов при СЮА. Кроме того, активированные нейтрофилы и моноциты вырабатывают большое количество кальцийсвязывающих белков S100 A8, S100A9 (или MRP14) и S100A12. S100A8 и S100A9 образуют комплекс, который может служить в качестве эндогенного антагониста TLR и активировать сигнальные пути TLR. Одним из центральных цитокинов при системном ЮА является ИЛ 6. С его гиперпродукцией связывают такие внесуставные проявления болезни, как лихорадка, гипохромная анемия, тромбоцитоз, синтез острофазовых белков (С-реактивный белок — СРБ, фибриноген, амилоид), задержку роста, а также грозное осложнение этого варианта ЮА — амилоидоз.

1.5. ПАТОМОРФОЛОГИЯ

Ювенильный артрит характеризуется хроническим негнойным воспалением синовиальных оболочек.

При микроскопии в пораженных синовиальных тканях обнаруживаются отек, гиперемия и инфильтрация лимфоцитами и плазматическими клетками.

Повышенная секреция суставной жидкости приводит к образованию внутрисуставного выпота. Выпячивания утолщенной синовиальной оболочки образуют ворсины, которые выступают в полость сустава; гиперплазированная синовиальная оболочка при ревматоидном артрите распространяется по поверхности суставного хряща и спаивается с ним (образование паннуса). По мере прогрессирования синовита развивается эрозия и происходит постепенное разрушение суставного хряща.

Стойкие повреждения суставного хряща при ювенильном артрите возникают позднее, чем при артрите взрослых; у многих детей с ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА) стойкое поражение суставов никогда не формируется, несмотря на длительно протекающий синовит.

Деструкция суставных структур чаще развивается у детей с положительной по ревматоидному фактору формой ювенильного ревматоидного артрита или с формой, которая начинается с системных проявлений. Раз начавшись, процесс деструкции суставных структур может привести к эрозии костной ткани на субхондральном уровне, сужению суставного пространства (за счет потери суставного хряща), разрушению и спаиванию костей, деформациям, подвывихам или анкилозу суставов. Могут возникнуть теносиновит и миозит. В зонах костей, прилегающих к пораженным суставам, могут отмечаться остеопороз, периостит, ускоренный рост эпифизов и преждевременное исчезновение эпифизарного хряща.

Ревматоидные узелки встречаются у детей реже, чем у взрослых, и возникают главным образом у больных, имеющих ревматоидный фактор; они характеризуются наличием фибриноидного материала, окруженного клетками хронического воспаления.

Со стороны плевры, перикарда и брюшины могут отмечаться явления неспецифического фибринозного серозита; хронический констриктивный перикардит возникает очень редко. Ревматоидная сыпь гистологически представлена умеренно выраженным васкулитом с немногочисленными воспалительными клетками, окружающими мелкие сосуды в субэпителиальных тканях.

1.6. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

1.6.1. Ювенильный артрит с системным началом, M08.2

Классификация ILAR

Системный ювенильный идиопатический артрит (10–20 % случаев)

- Развивается в любом возрасте.
- Мальчики и девочки болеют с одинаковой частотой.
- **Начало** — острое или подострое.
- **Температура** — фебрильная, гектическая; подъемы температуры — преимущественно в утренние часы, часто сопровождаются ознобом, падение температуры — проливным потом.
- **Сыпь** — пятнистая и (или) пятнисто-папулезная, линейная, не сопровождается зудом, нестойкая, появляется и исчезает в течение короткого времени, усиливается на высоте лихорадки, локализуется преимущественно в области суставов, на лице, боковых поверхностях туловища, ягодицах и конечностях. В ряде случаев сыпь может быть уртикарной или геморрагической, сопровождаться зудом.
- **Поражение внутренних органов**
 - Поражение сердца:*
 - миокардит;
 - перикардит;
 - эндокардит (редко);
 - поражение коронарных артерий (редко).
 - Поражение легких:*
 - пневмонит;
 - плевропневмонит;
 - фиброзирующий альвеолит.
 - Полисерозит:*
 - перикардит;
 - плеврит;
 - перигепатит;
 - периспленит;
 - серозный перитонит.
 - Васкулит:*
 - ладонный капиллярит;
 - подошвенный капиллярит;
 - локальные ангионевротические отеки, чаще в области кисти;

- цианотичная окраска проксимальных отделов верхних и нижних конечностей (ладоней, стоп);
- мраморность кожных покровов.

Лимфаденопатия.

Гепатоспленомегалия.

- **Суставной синдром:**

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

- **Лабораторные исследования:**

- ***Клинический анализ крови***

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

- ***Иммунологический и иммуногенетический анализы крови***

повышение концентрации СРБ, IgM и IgG в сыворотке крови.

- **Инструментальные исследования:**

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

- ***Ультразвуковое исследование (УЗИ):***

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

- ***УЗИ сердца*** — дилатация левого желудочка, снижение фракции выброса левого желудочка, гипокинезия задней стенки левого желудочка и (или) межжелудочковой перегородки; признаки относительной недостаточности митрального и (или) трикуспидального клапанов, повышение давления в легочной артерии; при перикардите — сепарация листков перикарда, наличие свободной жидкости в полости.

Осложнения ювенильного артрита с системным началом:

- *сердечно-легочная недостаточность;*
- *синдром активации макрофагов (или гемофагоцитарный синдром):*
 - резкое ухудшение состояния;
 - гектическая температура;
 - полиорганная недостаточность;
 - геморрагическая сыпь;
 - кровотечение из слизистых оболочек;
 - нарушение сознания, кома;
 - лимфаденопатия, гепатоспленомегалия;

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

1.6.2. Ювенильный ревматоидный артрит, серопозитивный, M08.0

Классификация ILAR

Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит серопозитивный (около 10 % случаев)

- Развивается у детей в возрасте от 8 до 15 лет.
- Чаще болеют девочки (80 %). Этот вариант является ревматоидным артритом взрослых с ранним началом.
- **Начало** подострое.
- **Суставной синдром:**
 - симметричный полиартрит с поражением коленных, лучезапястных, голеностопных, а также мелких суставов кистей и стоп;
 - структурные изменения в суставах могут развиваться в течение первых 6 мес болезни с возможным формированием анкилозов в костях запястья уже к концу 1-го года болезни в случае неадекватной терапии;
 - у 50 % пациентов развивается деструктивный артрит.
- **Лабораторные исследования:**
 - **Клинический анализ крови**
гипохромная анемия, невыраженный нейтрофильный лейкоцитоз, повышение СОЭ.
 - **Иммунологический и иммуногенетический анализы крови**
может быть положительным антинуклеарный фактор (АНФ) в сыворотке крови, РФ положительный. Повышена сывороточная концентрация IgM, IgG, СРБ. Часто определяется HLA DR4.

Осложнения ЮРА, серопозитивного:

- сгибательные контрактуры в суставах;
- тяжелая инвалидизация (особенно при начале заболевания до 5 лет);
- задержка роста (при раннем начале заболевания и высокой активности ЮРА).

1.6.3. Ювенильный полиартрит, серонегативный, M08.3**Классификация ILAR****Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит серонегативный
(менее 20–30 % случаев)**

- Развивается у детей в возрасте от 1 года до 15 лет.
- Чаще болеют девочки (90 %).
- **Начало** — подострое, хроническое.
- **Суставной синдром:**
 - симметричное поражение крупных и мелких суставов, включая височно-челюстные сочленения и шейный отдел позвоночника;
 - течение артрита у большинства больных относительно доброкачественное;
 - у 10 % пациентов развиваются тяжелые деструктивные изменения, в основном в тазобедренных и челюстно-височных суставах.
- Имеется риск развития увеита в случае дебюта в раннем возрасте.
- В ряде случаев (при начале в раннем возрасте) заболевание сопровождается субфебрильной температурой и лимфаденопатией.
- **Лабораторные исследования:**
 - **Клинический анализ крови**
гипохромная анемия,
невыраженный нейтрофильный лейкоцитоз, повышение СОЭ.
 - **Иммунологический и иммуногенетический анализы крови**
может быть положительным АНФ в сыворотке крови, РФ отрицательный. Повышена сывороточная концентрация IgM, IgG, СРБ.

Осложнения ювенильного полиартрита, серонегативного:

- сгибательные контрактуры в суставах;
- тяжелая инвалидизация (особенно при начале заболевания до 5 лет);
- задержка роста (при раннем начале заболевания и высокой активности ЮА);
- снижение остроты зрения и развитие слепоты вследствие активного течения увеита.

1.6.4. Псориатический артрит, M07**(2–15 % случаев)**

- Средний возраст дебюта — 6 лет.
- Чаще болеют девочки, чем мальчики (2:1).
- Часто встречаются случаи псориаза у родственников.
- **Суставной синдром:**
 - чаще асимметричный олигоартрит мелких и средних суставов предшествует появлению псориатических высыпаний в 33–67 % случаев;
 - дактилит.

- Асимптомный увеит у 20 %.
- Псориатические высыпания.
- Поражение ногтей по типу «наперстка», онихолизис.
- **Лабораторные исследования:**
 - **Клинический анализ крови**
гипохромная анемия, умеренный нейтрофильный лейкоцитоз, тромбоцитоз, повышение СОЭ.
 - **Иммунологический и иммуногенетический анализы крови**
РФ отрицательный, АНФ в сыворотке крови положительный. Повышена сывороточная концентрация СРБ.

Осложнения псориатического артрита:

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

1.6.5. Артрит, ассоциированный с энтезитом (4–15% случаев)

- Развивается у детей старше 8 лет, чаще у подростков.
- Чаще болеют мальчики, чем девочки (9:1).
- Возможно наличие системных проявлений болезни (лихорадка, потеря массы тела).
- **Суставной синдром:**
 - асимметричный олиго- или полиартрит преимущественно суставов нижних конечностей;
 - энтезиты в области стоп и коленных суставов, реже в области таза;
 - поражение илеосакральных сочленений;
 - энтезопатии и ригидность поясничного и грудного отделов позвоночника.
- Имеется риск развития увеита.
- **Лабораторные исследования:**
 - **Клинический анализ крови**
гипохромная анемия, умеренный нейтрофильный лейкоцитоз, тромбоцитоз, повышение СОЭ.
 - **Иммунологический и иммуногенетический анализы крови**
РФ отрицательный, АНФ в сыворотке крови отрицательный. Повышена сывороточная концентрация IgM, IgG, СРБ. Наличие HLA B27 у 90% пациентов.

Осложнения артрита, ассоциированного с энтезитом:

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

1.6.6. Пауциартикулярный ювенильный артрит, M08.4

Классификация IAR

Олигоартикулярный ювенильный идиопатический артрит персистирующий (50 % случаев)

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

Осложнения пауциартикулярного ювенильного артрита:

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

1.6.7. Поражение глаз при ЮА

Проявлением поражения органа зрения при ЮА является увеит. Инвалидность по состоянию органа зрения развивается у 20 % больных ЮА. Увеит — воспалительное заболевание сосудистого тракта глаза. Частота его развития составляет 15–20 %.

Классификация увеитов

По локализации:

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

В зависимости от течения:

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

В зависимости от числа пораженных глаз:

- односторонний увеит;
- двусторонний увеит.

Клиническая картина увеита

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

Жалобы:

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

Диагностические критерии увеита:

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

Осложнения увеита:

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

1.7. ПЛАН ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТА С ПОДОЗРЕНИЕМ НА ЮВЕНИЛЬНЫЙ АРТРИТ

1.7.1. Пациент с системными проявлениями

- Клинический анализ крови;
- исследование коагуляционного гемостаза;
- коагулограмма;

- анализ мочи клинический, микроскопическое исследование осадка мочи, определение белка в моче;
- анализ крови биохимический (сывороточная концентрация общего белка, альбумина, общего билирубина (прямая, непрямая фракции), креатинина, мочевины, мочевой кислоты, трансаминаз, лактатдегидрогеназы — ЛДГ, креатинфосфокиназы — КФК, амилазы, электролитов, триглицеридов, ферритина);
- прокальцитониновый тест;
- иммунологический анализ крови (определение сывороточной концентрации IgG, IgA, IgM, С-реактивный белок, ревматоидный фактор, антистрептолизин О, антинуклеарный фактор, антитела к двуспиральной ДНК, антитела к циклическому цитрулиновому пептиду (ССР), антитела к кардиолипинам, В2 гликопротеину, комплемент);
- иммунофенотип лимфоцитов (для исключения иммунодефицитного состояния);
- молекулярно-генетическое исследование крови — для исключения аутовоспалительных синдромов (FMF, TRAPS, MKD, FCAS, MWS, CINCA, PAPA);
- квантифероновый тест;
- кожная проба с туберкулином (реакция Манту, диаскин-тест);
- определение антител классов А, М, G к сальмонелле кишечной (*Salmonella enterica*), иерсинии энтероколитика (*Y. enterocolitica*), иерсинии псевдотуберкулеза (*Y. pseudotuberculosis*), бруцелле, шигелле Флекснера, Зонне, Ньюкасл, хламидиям (*C. trachomatis*, *C. psittaci*, *C. pneumoniae*), микоплазме (*Mycoplasma pneumoniae*) в крови;
- определение антител классов М, G (IgM, IgG) к цитомегаловирусу (*Cytomegalovirus*) в крови;
- определение в сыворотке крови антител к *Borrelia burgdorferi* класса IgM и IgG методом непрямой иммунофлюоресценции;
- серологическое исследование крови на вирусы гепатитов В, С, герпеса I и II типа;
- молекулярно-биологическое исследование крови, слюны, мочи на вирусы;
- молекулярно-биологическое исследование крови, синовиальной жидкости, эпителиальных клеток уретры и конъюнктивы на хламидии;
- молекулярно-биологическое исследование крови на токсоплазмы (*Toxoplasma gondii*);
- молекулярно-биологическое исследование крови на цитомегаловирус (*Cytomegalovirus*);
- бактериологическое исследование слизи с миндалин и задней стенки глотки на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы;
- микробиологическое исследование крови и мочи;
- исследование кала на кальпротектин;
- комплексное ультразвуковое исследование внутренних органов, включая УЗИ органов брюшной полости, почек, лимфатических узлов;
- эхокардиография (ЭхоКГ);
- электрокардиография (ЭКГ);
- компьютерная томография (КТ) органов грудной полости (с внутривенным болюсным контрастированием);
- компьютерная томография органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза (с внутривенным болюсным контрастированием);
- магнитно-резонансная томография с внутривенным болюсным контрастированием органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза, головного мозга;
- эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), биопсия желудка и двенадцатиперстной кишки с помощью эндоскопии;
- исследование материала желудка на наличие геликобактер пилори (*Helicobacter pylori*);

- толстокишечная эндоскопия, видеоэндоскопия, биопсия прямой кишки с помощью видеоэндоскопических технологий, гистологическое исследование препарата слизистой оболочки различных отделов толстой кишки (при подозрении на воспалительные заболевания кишечника);
- пункция костного мозга, цитологическое исследование мазка костного мозга (подсчет формулы костного мозга);
- гистологическое исследование препарата костного мозга;
- цитохимическое исследование препарата костного мозга;
- биопсия лимфатического узла (периферического, по показаниям внутрибрюшного, внутригрудного), цитологическое исследование препарата тканей лимфоузла;
- гистологическое исследование препарата тканей лимфоузла;
- рентгенография пораженных суставов;
- компьютерная томография пораженных суставов;
- ультразвуковое исследование пораженных суставов;
- магнитно-резонансная томография (МРТ) пораженных суставов при длительности болезни менее 6 мес;
- рентгеноденситометрия поясничного отдела позвоночника пациентам, получающим глюкокортикоидную терапию;
- сцинтиграфия костей;
- трепанобиопсия (при необходимости открытая).

Консультации других специалистов

- Окулист и проведение биомикроскопии глаз;
- эндокринолог (синдром Кушинга, нарушение роста);
- отоларинголог;
- стоматолог, ортодонт;
- фтизиатр (положительная реакция Манту, лимфаденопатия);
- гематолог, онколог (оссалгии, упорные артралгии, тяжелое общее состояние, тяжелые системные проявления с гематологическими нарушениями);
- ортопед;
- генетик (множественные малые аномалии развития, синдром дисплазии соединительной ткани);
- иммунолог (при подозрении на иммунодефицитное состояние).

1.7.2. Пациент с олиго- и полиартритом без системных проявлений

- Клинический анализ крови;
- анализ мочи клинический, микроскопическое исследование осадка мочи, определение белка в моче;
- анализ крови биохимический (определение сывороточной концентрации общего белка, альбумина, общего билирубина (прямая, непрямая фракция), креатинина, мочевины, мочевой кислоты, трансаминаз, холестерина, триглицеридов, лактатдегидрогеназы — ЛДГ, креатинфосфокиназы — КФК, амилазы, электролитов);
- иммунологический анализ крови (сывороточная концентрация IgG, IgA, IgM, С-реактивный белок, ревматоидный фактор, антистрептолизин О, антинуклеарный фактор, антитела к двуспиральной ДНК, антитела к циклическому цитрулиновому пептиду (ССР), антитела к кардиолипинам, комплемент);

- иммунофенотип лимфоцитов (при подозрении на иммунодефицитное состояние);
- иммуногенетическое обследование (локусы DR, A, B);
- цитологический анализ синовиальной жидкости;
- квантифероновый тест;
- кожная проба с туберкулином (реакция Манту, диаскин-тест);
- определение антител классов A, M, G к сальмонелле кишечной (*Salmonella enterica*), иерсинии энтероколитика (*Y. enterocolitica*), иерсинии псевдотуберкулеза (*Y. pseudotuberculosis*), бруцелле, шигелле Флекснера, Зонне, Ньюкасл, хламидиям (*C. trachomatis*, *C. psittaci*, *C. pneumoniae*), микоплазме (*Mycoplasma pneumoniae*) в крови;
- определение антител классов M, G (IgM, IgG) к цитомегаловирусу (*Cytomegalovirus*) в крови;
- определение в сыворотке крови антител к *Borrelia burgdorferi* класса IgM и IgG методом непрямой иммунофлюоресценции;
- серологическое исследование крови на вирусы гепатитов B, C, герпеса I и II типа;
- молекулярно-биологическое исследование крови, слюны, мочи на вирусы;
- молекулярно-биологическое исследование крови, синовиальной жидкости, эпителиальных клеток уретры и конъюнктивы на хламидии;
- молекулярно-биологическое исследование крови на токсоплазмы (*Toxoplasma gondii*);
- молекулярно-биологическое исследование крови на цитомегаловирус (*Cytomegalovirus*);
- бактериологическое исследование слизи с миндалин и задней стенки глотки на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы;
- исследование кала на кальпротектин (при наличии наследственной предрасположенности, признаков поражения желудочно-кишечного тракта, выраженной анемии, высоких лабораторных показателей активности (СОЭ, СРБ), не соответствующих тяжести суставного синдрома);
- комплексное ультразвуковое исследование внутренних органов, включая УЗИ органов брюшной полости, почек, лимфатических узлов;
- эхокардиография (ЭхоКГ);
- ультразвуковое исследование и определение уровня тиреоидных гормонов: T₃ и T₄, тиреотропного гормона (ТТГ), антител к тиреоглобулину (при подозрении на гипотиреоз);
- электрокардиография (ЭКГ);
- компьютерная томография (КТ) органов грудной полости (с внутривенным болюсным контрастированием при наличии показаний);
- компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства (с внутривенным болюсным контрастированием при наличии показаний);
- эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), биопсия желудка и двенадцатиперстной кишки с помощью эндоскопии;
- исследование материала желудка на наличие *Helicobacter pylori*;
- толстокишечная эндоскопия, видеоэндоскопия (при положительном кальпротектине, наличии наследственной предрасположенности, признаков поражения желудочно-кишечного тракта, выраженной анемии, высоких лабораторных показателей активности (СОЭ, СРБ), не соответствующих тяжести суставного синдрома);
- биопсия прямой кишки с помощью видеоэндоскопических технологий, гистологическое исследование препарата слизистой оболочки различных отделов толстой кишки (при подозрении на воспалительные заболевания кишечника);
- пункция костного мозга, цитологическое, гистологическое и цитохимическое исследование мазка костного мозга, подсчет формулы костного мозга (при тяжелом общем состоянии, не соответствующем тяжести суставного синдрома);

- биопсия лимфатического узла (ЛУ), цитологическое и гистологическое исследование препарата тканей лимфоузла (при наличии выраженной лимфаденопатии и тяжелом общем состоянии, не соответствующем тяжести суставного синдрома);
- рентгенография пораженных суставов;
- компьютерная томография пораженных суставов, в том числе крестцово-подвздошных сочленений;
- ультразвуковое исследование пораженных суставов;
- магнитно-резонансная томография (МРТ) пораженных суставов, в том числе крестцово-подвздошных сочленений, при длительности болезни менее 6 мес;
- рентгеноденситометрия поясничного отдела позвоночника пациентам, получающим глюкокортикоидную терапию;
- сцинтиграфия костей (при наличии деструкции в суставах и костях скелета, не типичных для ЮА).
- трепанобиопсия (при наличии деструкции в суставах и костях скелета, не типичных для ЮА);
- артроцентез — как с диагностической, так и с лечебной целью; выполняется только на воспаленных суставах;
- артроскопия — только при наличии строгих показаний: в случае затруднения диагностики, при рецидивирующем гемартрозе (после исключения заболеваний крови).

Консультации других специалистов

- Окулист и проведение биомикроскопии глаз;
- эндокринолог (синдром Кушинга, нарушение роста);
- отоларинголог;
- стоматолог, ортодонт;
- фтизиатр (положительная реакция Манту, лимфаденопатия);
- гематолог, онколог (оссалгии и/или упорные артралгии, и/или тяжелое общее состояние, и/или гематологические нарушения);
- ортопед-травматолог;
- генетик (множественные малые аномалии развития, синдром дисплазии соединительной ткани);
- иммунолог (при подозрении на иммунодефицитное состояние).

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

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

1.8. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Дифференциальная диагностика представлена в табл. 3.

Таблица 3. Дифференциальная диагностика ЮА

Нозология	Сходство	Различия	Дополнительные диагностические методы
Острая ревматическая лихорадка (см. ниже)	Лихорадка, кардит, ревматические узелки, серозиты, артрит. Суставной синдром: полиартралгии без видимых изменений в суставах, ревматический артрит — симметричное поражение крупных суставов нижних конечностей без деформаций, носит мигрирующий характер, быстро купируется на фоне противовоспалительной терапии НПВП и ГК	Развивается через 1,5–2 недели после острой стрептококковой инфекции. Могут наблюдаться хореза, кольцевидная эритема, абдоминальный синдром, гломерулонефрит	Клинический анализ крови, клинический анализ мочи, бактериологическое исследование мазка из глотки, серологическое исследование крови для выявления антистрептококковых антител, ЭКГ, ЭхоКГ
Реактивные артриты (см. ниже)	Иерсиниоз может протекать с лихорадкой, сыпью, артралгиями, артритом, высокими лабораторными показателями активности и может являться маской системного варианта ЮРА. Асимметричное поражение суставов, чаще нижних конечностей: коленных, голеностопных, мелких суставов стоп; развитие одностороннего сакроилеита, тендовагинита пяточного сухожилия и подошвенного фасциита, периоститов пяточных бугров	Развиваются через 1,5–2 недели после перенесенных инфекционных заболеваний мочеполовых органов, вызванных хламидиями, или диареи, вызванной иерсиниями, сальмонеллами, шигеллами и др. Характерной особенностью иерсиниоза является шелушение кожи ладоней и стоп. Симптомокомплекс, включающий уретрит, конъюнктивит, артрит, поражение кожи и слизистых оболочек (дистрофия ногтей с кератозом, кератодермия на подошвах и ладонях), наличие HLA-B27, получил название болезни Рейтера	Серологическое обследование с помощью РГА и РСК с целью выявления антител к бактериям кишечной группы (тиф, паратиф, сальмонеллез, бруцеллез, дизентерия Флекснера, Зонне, Ньюкасл, иерсиниоз, псевдотуберкулез), методом ИФА с целью выявления антител к <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Chlamydia psittaci</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , к антигенам гельминтов: <i>Echinococcus granulosus</i> , <i>Opisthorchis felineus</i> , <i>Trichinella spiralis</i> , <i>Toxocara</i> ; простейших: <i>Toxoplasma gondii</i> JgM, JgG. Бактериологическое исследование кала на наличие патогенной кишечной флоры. Исследование синовиальной жидкости, эпителиальных клеток уретры, конъюнктивы методом прямой иммунофлюоресценции для определения антигенов хламидий

Таблица 3. Продолжение

Нозология	Сходство	Различия	Дополнительные диагностические методы
Септический артрит	Начинается остро. Чаще протекает как моноартрит	Артрит сопровождается выраженной интоксикацией, повышением температуры тела, острофазовых показателей воспаления, что не типично для олигоартрита с ранним началом	Клинический анализ крови (лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, значительное повышение СОЭ). Микробиологическое исследование синовиальной жидкости, рентгенологическое исследование, компьютерная или магнитно-резонансная томография сустава
Псориатический артрит (см. ниже)	Асимметричный олиго- или полиартрит с поражением дистальных межфаланговых суставов кистей и стоп или крупных суставов — коленного, голеностопного. Развивается тяжелый деструктивный (мутилирующий) артрит с резорбцией костной ткани, анкилозами; сакроилеит и спондилоартрит в сочетании с поражением периферических суставов	Имеются типичные псориатические изменения кожных покровов и ногтей	Рентгенологическое исследование кистей, стоп, таза, позвоночника. Консультация дерматолога
Ювенильный анкилозирующий спондилит (см. ниже)	Поражение суставов нижних конечностей (тазобедренных и коленных)	Наличие энтезопатий. Симптомы поражения позвоночника и крестцово-подвздошных сочленений появляются обычно спустя несколько лет. Прогрессирующая деструкция хряща с анкилозированием илеосакрального сочленения	Определение HLA-B27, рентгенография, или компьютерная томография, или магнитно-резонансная томография позвоночника и илеосакральных сочленений
Системная красная волчанка (см. ниже)	В начальный период болезни — полиартралгии летучего характера и несимметричное поражение суставов. В разгар болезни — симметричное поражение суставов	Поражение суставов не сопровождается эрозиями и стойкими деформациями, утренней скованностью. В клинической картине часто выявляются типичная эритема лица, полисерозит (чаще плеврит), нефрит, поражение ЦНС	Клинический анализ крови (лейкопении и тромбоцитопении), определение волчаночного антикоагулянта, антинуклеарного фактора, антител к ДНК, антифосфолипидных антител

Таблица 3. Продолжение			
Нозология	Сходство	Различия	Дополнительные диагностические методы
Системная склеродермия (см. ниже)	Артралгии, переходящие в подострый или хронический артрит, суставы поражаются симметрично. В процесс вовлекаются мелкие суставы кистей и лучезапястные суставы с минимальными экссудативными проявлениями, но выраженным уплотнением мягких тканей, развитием сгибательных контрактур, подвывихами. Положительный РФ	Сочетается с характерными кожными и рентгенологическими изменениями	Иммунологические маркеры (Sci 70, АНФ), рентгенография пищевода с барием, ЭГДС, капилляроскопия
Геморрагический васкулит (болезнь Шенлейна–Геноха) (см. ниже)	Артралгии или артрит, полиморфная сыпь	Суставной синдром нестойк. Отмечается геморрагическая сыпь на нижних конечностях, крупных суставах, ягодицах. Сочетается с абдоминальным и почечным синдромом	Консультация гематолога
Хронический неспецифический язвенный колит, и болезнь Крона (см. ниже)	Суставной синдром: периферический асимметричный артрит с преимущественным поражением суставов нижних конечностей	Спондилит, сакроилеит, связан с активностью основного заболевания	Высокая частота обнаружения HLA B27. Показано проведение эзофагогастро-дуоденоскопии, видеокапсульной эндоскопии, колоноскопии с биопсией и морфологическим исследованием слизистой оболочки кишки
Туберкулез	Суставной синдром: выраженные артралгии, поражение позвоночника, односторонний гонит, коксит. Также различают реактивный полиартрит, развивающийся на фоне висцерального туберкулеза. Характерно поражение мелких суставов	Развиваются диффузный остеопороз, краевые дефекты костей, редко — ограниченная костная полость с наличием секвестра; разрушение суставных концов костей, их смещение и подвывихи	Сочетается с положительными туберкулиновыми пробами. Необходимо компьютерная томография органов грудной клетки и пораженных суставов
Болезнь Лайма (системный клещевой боррелиоз)	Суставной синдром: моно-, олиго-, симметричный полиартрит. Возможно развитие эрозий хряща и костей	Сочетается с клещевой эритемой, поражением нервной системы, сердца	Определение антител к боррелиям в сыворотке крови

Таблица 3. Продолжение

Нозология	Сходство	Различия	Дополнительные диагностические методы
Вирусные артриты	Суставной синдром кратковременный, полностью обратимый	Встречаются при остром вирусном гепатите, краснухе, эпидемическом паротите, оспе, арбовирусной инфекции, инфекционном мононуклеозе и др.	Клинический анализ крови. Идентификация возбудителя: микробиологические и иммунологические методы
Гипертрофическая остеоартропатия (синдром Мари – Бамбергера)	Симметричное поражение дистальных суставов верхних и нижних конечностей (запястье, предплюсна, коленные суставы)	Деформация пальцев в виде «барабанных палочек», гипертрофические периоститы длинных трубчатых костей, артралгии или артриты с выпотом в полость суставов	Рентгенография или компьютерная томография костей и суставов. Встречается при туберкулезе, фиброзирующем альвеолите, раке легкого, саркоидозе
Гемофилия	Поражаются коленные суставы, реже локтевые и голеностопные, лучезапястные, плечевые и тазобедренные суставы. Сравнительно редко — суставы кистей, стоп и межпозвонковые суставы	Сопровождается кровоизлияниями в суставы с последующей воспалительной реакцией и выпотом. Начинается в раннем детском возрасте	Диагностика гемофилии основана на семейном анамнезе, клинической картине и данных лабораторных исследований (увеличение длительности свертывания капиллярной и венозной крови, замедление времени рекальцификации, нарушение образования тромбопластина, снижение потребления протромбина, уменьшение концентрации одного из антигемофильных факторов (VIII, IX)
Лейкозы	Оссалгии, летучие артралгии, несимметричный артрит с резкими постоянными болями в суставах, экссудативным компонентом и болевыми контрактурами, значительное увеличение размеров печени и селезенки, выраженная гиперплазия периферических и медиастинальных лимфатических узлов	Обязательно исключить при системных вариантах ЮРА	Клинический анализ крови, исследование пункта костного мозга, трепанобиопсия, консультация гематолога

Таблица 3. Продолжение				
Нозология	Сходство	Различия	Дополнительные диагностические методы	
Неопластические процессы. Нейробластома, саркома, остеоидная остеома, метастазы при лейкозах	Могут сопровождаться миалгиями, оссалгиями, артралгиями, моноартритом. Характерен выраженный болевой синдром в периартикулярных областях	Тяжелое общее состояние, не коррелирующее с активностью артрита	Сочетается с типичными гематологическими и рентгенологическими изменениями	
Доброкачественные опухоли мягких тканей	Клинические проявления каждой формы злокачественной опухоли зависят от ее локализации. Доброкачественные опухоли, поражающие суставные и околосуставные структуры, могут по клиническим проявлениям напоминать артрит. Не исключен выпот в полость сустава	Почти всегда поражается только один сустав. Наиболее часто — коленный, но встречаются опухоли в тазобедренном, голеностопном, локтевом и других суставах. Клинически отмечается значительное снижение объема движений в суставе с крепитацией, часто с неожиданным заклиниванием	Диагноз нередко удаётся поставить по рентгенограмме или компьютерной томографии. Для постановки диагноза показана биопсия образования	
Гипотиреоз	Артралгии с наибольшим отеком мягких тканей и невоспалительным выпотом в полость сустава. Поражаются коленный, голеностопный суставы и суставы кистей, может развиваться симптом запястного канала	Нарушение формирования скелета, замедление роста длинных трубчатых костей и окостенения, остеопороз. Выражены мышечная слабость, миалгии	Определение уровня гормонов щитовидной железы в сыворотке крови. УЗИ щитовидной железы. Консультация эндокринолога	
Прогрессирующая псевдоревматическая артропатия	Основные проявления: развитие тугоподвижности, контрактур и деформаций во всех группах суставов, включая позвоночник	Отсутствие признаков воспаления в суставах (боли, повышение местной температуры, экссудативные изменения, утренняя скованность) и воспалительных изменений в крови	Диагноз ставят на основании специфической рентгенологической картины	

Таблица 3. Продолжение

Нозология	Сходство	Различия	Дополнительные диагностические методы
<p>Периодическая болезнь (Familial Mediterranean fever — FMF)</p>	<p>Суставной вариант заболевания проявляется артралгиями, моно- и полиартритом. Суставные атаки могут протекать при нормальной температуре тела. Артрит чаще острый, но может быть и хроническим; возможно поражение одного или нескольких суставов. Чаще поражаются голеностопные и коленные суставы. Неспецифичность клинической картины при суставном варианте периодической болезни приводит к тому, что у больных диагностируют ювенильный ревматоидный артрит, ревматизм, системную красную волчанку и др.</p>	<p>Характерная клиническая картина — периодические атаки лихорадки с болями в животе и артралгиями; кожные изменения в эризипелоидной эритеме; миалгии, ассоциированные с физическими упражнениями; спленомегалия; плеврит, реже перикардит</p>	<p>Диагноз ставят на основании следующих критериев: национальность ребенка, наследственность, характерная клиническая картина, генетическое исследование (выявление мутаций M680I, M694V, V726A)</p>
<p>Гипер-IgD-синдром (гипериммуно-глобулинемия D с приступами лихорадки — HIDS)</p>	<p>Повторяющиеся эпизоды лихорадки в сочетании с головной болью, лимфаденопатией, спленомегалией, артралгией, желудочно-кишечными расстройствами (боли в животе, диарея, тошнота) и кожными высыпаниями (пятнистая или пятнисто-папулезная, уртикарная, редко — петехиально-пурпурная сыпь локального характера). Артрит, обычно симметричный, не деструктивный, с поражением крупных суставов. Кожные и суставные симптомы разрешаются медленно. Высокие лабораторные показатели активности (ускорение СОЭ, лейкоцитоз, тромбоцитоз, нарастание острофазовых показателей)</p>	<p>Продолжительность приступов составляет 3–7 дней, пароксизмы наблюдаются с периодичностью 4–6 недель. Начало, как правило, с первых лет жизни. Могут отмечаться оральные и генитальные язвы. В сыворотке крови — снижение уровня сывороточного холестерина, а во время фебрильных приступов в моче может обнаруживаться мевалоновая кислота (промежуточный продукт биосинтеза холестерина)</p>	<p>Лабораторным критерием диагностики является определение повышенного уровня сывороточного IgD выше 100 UI/ml в двух определениях в течение 1 мес), при этом уровень IgD не коррелирует с интенсивностью клинических проявлений. В 80% случаев также отмечается повышение содержания IgA и в 40% — IgG. Выявление мутаций гена мевалонаткиназы, расположенного на длинном плече 12-й пары хромосом. Наиболее частой мутацией, обнаруживаемой у 75% пациентов, является V377I</p>

Таблица 3. Продолжение

Нозология	Сходство	Различия	Дополнительные диагностические методы
TRAPS-синдром (Tumor Necrosis Factor Receptor 1 — Associated Periodic Syndrome, семейная ирландская лихорадка — Familial Hibernian fever) периодический синдром, ассоциированный с рецептором 1 фактора некроза опухолей	<p>Характерны приступы лихорадки с болями в животе и локальными миалгиями. Могут быть эпизодические зрительные высыпания, лимфаденопатия, артралгии. Во время приступа в крови отмечаются высокие лабораторные показатели активности</p>	<p>Помимо лихорадки, сыпи, артралгий, миалгий и лимфаденопатии могут отмечаться конъюнктивит, односторонний периферический отек, синдром отечной мошонки. Продолжительность атак варьируется (от одного дня до нескольких месяцев), в среднем две-три недели. Провоцирующие факторы: стрессовые ситуации, повышенное физическое и эмоциональное напряжение</p>	<p>Диагноз ставят на основании следующих критериев: наследственность, характерная клиническая картина, генетическое исследование (выявление мутаций гена рецептора для ФНО I типа [55 кДа]). Ген, отвечающий за данную патологию, локализован в коротком плече 12-й хромосомы (12p13), этот ген (<i>TNF RSF1A</i>) кодирует рецептор фактора некроза опухоли 1-го типа (ФНО-1)</p>
Синдром Макла-Уэльса (Muckle-Wells syndrome, MWS)	<p>В клинической картине отмечаются атаки лихорадки продолжительностью 24–48 часов, сопровождающиеся артралгией, крапивницей, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия. Артралгии/артрит чаще крупных суставов</p>	<p>Для этого синдрома также типичны головная боль, явлениями конъюнктивита, боли в животе, реже микрогемагурия, нейро-сенсорная глухота и отек соска зрительного нерва (в отдельных случаях)</p>	<p>Выявление мутации гена <i>CIAS1</i>, расположенного на длинном плече 1-й пары хромосом и кодирующего белок <i>PYRAF1/NALP3</i></p>

Таблица 3. Продолжение

Нозология	Сходство	Различия	Дополнительные диагностические методы
Синдром CINCA/ NOMID (C — Chronic, I — Infantile, N — Neurological, C — Cutaneous, A — Arthicular, N — Neonatal, O — Onset, M — Multisystem, I — Inflammatory, D — Disease)	<p>Клиника представлена длительными эпизодами лихорадки, в ряде случаев отмечаются непрерывные лихорадочные пики, персистирующая макуло-папулезная, уртикарная сыпь. Поражения суставов различны по степени выраженности, чаще симметрично поражаются крупные суставы, развиваются контрактуры. Характерно поражение глаз в виде переднего и/или заднего увеита, отек и воспаление, атрофия зрительного нерва (80%), прогрессирующее снижение зрения до слепоты. При лабораторном обследовании отмечаются неспецифические признаки воспаления: анемия, лейкоцитоз, нейтрофилез, тромбоцитоз, увеличение СОЭ, повышение уровня острофазовых белков</p>	<p>Начало — в раннем возрасте, возможно уже с рождения. Малый вес при рождении; высыпания часто присутствуют уже в первые дни жизни. Также имеет место задержка физического и умственного развития. Поражение нервной системы проявляется в виде хронического менингита, что ведет к прогрессирующим неврологическим нарушениям (эпилепсия, гидроцефалия, атрофия коркового вещества). С возрастом может прогрессировать нейросенсорная глухота</p>	<p>Выявление мутации гена <i>CIAS1</i>, расположенного на длинном плече 1-й пары хромосом и кодирующего белок криопирин/<i>PYRAF1/NALP3</i></p>
Семейный холодовой аутовоспа- лительный синдром (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome — FCAS) прежнее название — «семейная холодовая крапивница» (Familial Cold Urticaria — FCU)	<p>Этот синдром характеризуется приступами лихорадки, сопровождающейся недомоганием, ознобом, артралгией, миалгией, появлением уртикарной сыпи, может сочетаться с явлениями конъюнктивита и периартикулярным воспалением. Атака сопровождается повышением уровня лейкоцитов в периферической крови, ускорением СОЭ, увеличением уровня белков острой фазы</p>	<p>Клинические проявления развиваются приблизительно через 1,5 часа после экспозиции на холоде, при повышенной влажности либо при резкой смене температуры окружающей среды. Приступ заболевания длится около 24 часов. Кожные высыпания могут сопровождаться зудом и болевым синдромом</p>	<p>Выявление мутации гена <i>CIAS1</i>. Наиболее часто встречающиеся мутации — миссенс-мутации <i>T1038C</i>, <i>L353P</i> в экзоне 3</p>

Таблица 3. Продолжение

Нозология	Сходство	Различия	Дополнительные диагностические методы
Синдром PFAPA — синдром периодической лихорадки с афтозным стоматитом, фарингитом и лимфаденитом, (Periodic Fever with Aphthous Stomatitis, Pharyngitis and Adenitis, синдром Маршалла)	<p>Характерны периодическая фебрильная температура, шейный лимфаденит; артралгии. Начало заболевания в раннем возрасте (младше 5 лет). Во время приступа в крови отмечаются ускорение СОЭ; лейкоцитоз.</p>	<p>Лихорадка сопровождается следующими клиническими симптомами: афтозный стоматит, фарингит, тонзиллит, головная боль с рвотой. Цикличность приступов — от 2 до 12 недель, длительность приступа — до 5 дней. В межприступный период дети практически здоровы</p>	<p>Диагноз ставят на основании характерной клинической картины</p>

Примечание. ЭхоКГ — эхокардиография; РГА — реакция гемагглютинации; РСК — реакция связывания комплемента; ИФА — иммуноферментный анализ, АНФ — антинуклеарный фактор, ЭКГ — электрокардиография, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, ГК — глюкокортикоиды, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, ЦНС — центральная нервная система, ЭГДС — эзофагогастродуоденоскопия, УЗИ — ультразвуковое исследование.

ГЛАВА 2

ВИДЫ И УСЛОВИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С ЮВЕНИЛЬНЫМ АРТРИТОМ

Виды медицинской помощи:

- первичная медико-санитарная;
- скорая, в том числе специализированная;
- специализированная, в том числе высокотехнологичная.

Условия оказания медицинской помощи:

- амбулаторно (в условиях, не предусматривающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение);
- в дневном стационаре (в условиях, предусматривающих медицинское наблюдение и лечение в дневное время, не требующих круглосуточного медицинского наблюдения и лечения);
- стационарно (в условиях, обеспечивающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение).

Первичная медико-санитарная помощь:

- первичная доврачебная медико-санитарная;
- первичная врачебная медико-санитарная;
- первичная специализированная медико-санитарная.

Условия оказания первичной медико-санитарной помощи:

- амбулаторно;
- в условиях дневного стационара.

Первичная доврачебная медико-санитарная помощь в амбулаторных условиях осуществляется:

- медицинскими работниками со средним медицинским образованием.

Первичная врачебная медико-санитарная помощь осуществляется:

- врачом-педиатром участковым;
- врачом общей практики (семейным врачом);
- врачами-специалистами;

- при выявлении у детей ревматических болезней или подозрении на них врачи-педиатры участковые, врачи общей практики (семейные врачи) медицинских организаций направляют детей на консультацию в детский ревматологический кабинет медицинской организации.

Первичная специализированная медико-санитарная помощь осуществляется:

- врачом-ревматологом, на должность врача Кабинета назначается специалист, соответствующий Квалификационным требованиям к специалистам с высшим и послевузовским медицинским и фармацевтическим образованием в сфере здравоохранения, утвержденным приказом Минздравсоцразвития России от 7 июля 2009 г. № 415н (зарегистрирован Минюстом России 9 июля 2009 г., регистрационный № 14292), с изменениями, внесенными приказом Минздравсоцразвития России от 26 декабря 2011 г. № 1644н (зарегистрирован Минюстом России 18 апреля 2012 г., регистрационный № 23879) по специальности «ревматология» без предъявления требований к стажу работы в соответствии с приказом Минздравсоцразвития России от 23 июля 2010 г. № 541н «Об утверждении Единого квалификационного справочника должностей руководителей, специалистов и служащих, раздел «Квалификационные характеристики должностей работников в сфере здравоохранения» (зарегистрирован Минюстом России 25 августа 2010 г., регистрационный № 18247) по специальности «ревматология».

В структуре детского ревматологического кабинета рекомендуется предусматривать:

- помещение для приема детей;
- процедурную для проведения противоревматической терапии, в том числе генно-инженерными биологическими препаратами (внутримышечное и подкожное введение лекарственных средств).

Функции детского ревматологического кабинета:

- оказание консультативной помощи;
- оказание лечебно-диагностической помощи;
- проведение противоревматической терапии:
 - иммунодепрессанты (внутримышечное и подкожное введение);
 - генно-инженерные биологические препараты (внутримышечное и подкожное введение);
 - оказание консультативной помощи врачам-педиатрам участковым, врачам общей практики (семейным врачам) с целью выявления детей группы риска по развитию ревматических болезней, а также детей с начальными проявлениями ревматических болезней;
 - диспансерное наблюдение за детьми, в том числе, получающими противоревматические и (или) генно-инженерные биологические препараты;
 - при наличии медицинских показаний направление детей для оказания медицинской помощи в стационарных условиях;
 - направление детей при наличии медицинских показаний на консультации в медицинские организации к врачам-специалистам;
 - направление детей каждые три месяца врачом-ревматологом к врачу-офтальмологу с целью выявления поражений органа зрения;
 - разработка и организация выполнения индивидуальных программ реабилитации детей;
 - осуществление профилактических мероприятий, направленных на предупреждение инвалидизации, рецидивов заболеваний у детей;

- направление детей на медико-социальную экспертизу для оформления инвалидности;
- организация и проведение санитарно-просветительной работы с детьми и родителями (законными представителями) по вопросам профилактики ревматических болезней у детей и ведению здорового образа жизни;
- участие в проведении анализа основных медико-статистических показателей заболеваемости, инвалидности и смертности у детей;
- направление в детское ревматологическое отделение:
 - ◆ всех детей с впервые установленным диагнозом и/или для его подтверждения;
 - ◆ не менее 3-х раз в год всех детей с установленным диагнозом ювенильного артрита с системным началом для проведения полного обследования и при необходимости — коррекции терапии;
 - ◆ детей с ювенильным артритом с системным началом в случае обострения внесуставных проявлений;
 - ◆ 2 раза в год детей с полиартикулярным и пауциартикулярным ювенильным артритом для контрольного обследования и коррекции терапии;
 - ◆ детей с полиартикулярным и пауциартикулярным ювенильным артритом в случае обострения болезни;
 - ◆ для специализированного лечения в рамках оказания медицинской помощи в стационарных условиях;
 - ◆ для выработки тактики лечения;
 - ◆ для проведения интенсивной терапии;
 - ◆ для инициации терапии генно-инженерными биологическими препаратами.

Санитарно-просветительная работа по вопросам:

- основных клинических признаков болезни;
 - факторов, провоцирующих обострение:
 - физические и психические травмы;
 - инсоляция;
 - смена климата;
 - переохлаждение;
 - купание в водоемах;
 - контакт с домашними животными;
 - вакцинация;
 - острые респираторные и кишечные инфекции;
 - самостоятельное прекращение лечения;
 - лечение иммуномодуляторами, гомеопатическими препаратами, методами нетрадиционной медицины;
 - эффективности и нежелательных явлений противоревматических лекарственных средств (ЛС);
 - необходимости регулярного контроля эффективности и безопасности противоревматических ЛС;
 - последовательности своих действий в случае развития нежелательных явлений лечения противоревматическими ЛС (временная отмена препарата, обращение к врачу-ревматологу);
 - необходимости проведения регулярных реабилитационных мероприятий и ежедневных занятий лечебной физкультурой.
- Скорая, в том числе скорая специализированная, медицинская помощь оказывается:**
- фельдшерскими выездными бригадами скорой медицинской помощи;

- врачевными выездными бригадами скорой медицинской помощи;
- бригада скорой медицинской помощи доставляет детей с угрожающими жизни состояниями в медицинские организации, имеющие в своей структуре отделение анестезиологии-реанимации или блок (палату) реанимации и интенсивной терапии и обеспечивающие круглосуточное медицинское наблюдение и лечение детей;
- при наличии медицинских показаний после устранения угрожающих жизни состояний дети переводятся в детское ревматологическое отделение (койки) медицинской организации для оказания специализированной медицинской помощи;
- при оказании скорой медицинской помощи детям в случае необходимости осуществляется медицинская эвакуация, которая включает в себя санитарно-авиационную и санитарную эвакуацию.

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

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

Заведующий детским ревматологическим отделением

- На должность заведующего отделением назначается специалист, соответствующий Квалификационным требованиям к специалистам с высшим и послевузовским медицинским и фармацевтическим образованием в сфере здравоохранения по специальности «ревматология», (Приказ Минздравсоцразвития России от 7 июля 2009 г. № 415н с изменениями, внесенными приказом Минздравсоцразвития России от 26 декабря 2011 г. № 1644н) имеющий стаж работы по данной специальности не менее 5 лет (Приказ Минздравсоцразвития России от 23 июля 2010 г. № 541н).
- На должность врача отделения назначается специалист, соответствующий Квалификационным требованиям к специалистам с высшим и послевузовским медицинским и фармацевтическим образованием в сфере здравоохранения по специальности «ревматология», без предъявления требований к стажу работы (Приказ Минздравсоцразвития России от 7 июля 2009 г. № 415н с изменениями, внесенными приказом Минздравсоцразвития России от 26 декабря 2011 г. № 1644н, Приказ Минздравсоцразвития России от 23 июля 2010 г. № 541н).

В структуре отделения рекомендуется предусматривать процедурную для проведения противоревматической терапии, в том числе генно-инженерными биологическими препаратами (внутривенное, внутримышечное и подкожное введение лекарственных средств).

Функции отделения:

- оказание специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи детям;
- осуществление реабилитации детей в стационарных условиях (в том числе в дневном стационаре);

- проведение и инициация противоревматической терапии, в том числе генно-инженерными биологическими препаратами (внутривенное, внутримышечное и подкожное введение);
 - внутривенное введение лекарственных средств, в том числе генно-инженерных биологических препаратов (противоревматических препаратов), проводится в детском ревматологическом отделении (койки) медицинской организации, имеющей в своей структуре отделение анестезиологии и реаниматологии или блок (палату) реанимации и интенсивной терапии;
- освоение и внедрение в практику новых эффективных методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации детей;
- осуществление профилактических мероприятий, направленных на предупреждение инвалидизации, рецидивов заболеваний у детей;
- разработка и проведение мероприятий по повышению качества лечебно-диагностической работы в отделении и снижению больничной летальности у детей от ревматических болезней;
- повышение профессиональной квалификации медицинских работников по вопросам диагностики и оказания медицинской помощи детям;
- проведение санитарно-просветительной работы с детьми и родителями (законными представителями) по вопросам профилактики ревматических болезней у детей и ведению здорового образа жизни;
- оказание консультативной помощи врачам отделений стационара в вопросах профилактики, диагностики и лечения ревматических болезней у детей;
- участие в проведении анализа основных медико-статистических показателей заболеваемости, инвалидности и смертности у детей;
- ведение учетной и отчетной документации, предоставление отчетов о деятельности в установленном порядке, сбор данных для регистров, ведение которых предусмотрено законодательством Российской Федерации;
- направление детей в Отделение на оказание специализированной медицинской помощи в стационарных условиях осуществляют врачи-ревматологи детского ревматологического кабинета, врачи-педиатры участковые, врачи общей практики (семейные врачи);
- направление детей, нуждающихся в эндопротезировании, к врачу-травматологу-ортопеду для определения последующей тактики ведения ребенка;
- направление детей по медицинским показаниям на восстановительное лечение.

ГЛАВА 3

ПРОТОКОЛ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЮВЕНИЛЬНЫМ АРТРИТОМ

3.1. ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТА С ЮА В АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ

3.1.1. Ведение пациента, получающего иммунодепрессанты

- Осмотр врача-ревматолога — 1 раз в месяц;
- клинический анализ крови (концентрация гемоглобина, число эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ) — 1 раз в 2 недели;
 - при снижении числа лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов ниже нормы — иммунодепрессанты отменить на 5–7 дней. После контрольного анализа крови при нормализации показателей — возобновить прием препарата;
- анализ биохимических показателей (общий белок, белковые фракции, концентрация мочевины, креатинина, билирубина, калия, натрия, ионизированного кальция, трансаминаз, щелочной фосфатазы) — 1 раз в 2 нед;
 - при повышении уровня мочевины, креатинина, трансаминаз, билирубина выше нормы — иммунодепрессанты отменить на 5–7 дней. Возобновить прием препарата после восстановления биохимических показателей;
- анализ иммунологических показателей (концентрация Ig A, M, G; СРБ, РФ, АНФ) — 1 раз в 3 месяца;
- клинический анализ мочи — 1 раз в 2 нед;
- ЭКГ всем детям 1 раз в 3 мес;
- УЗИ брюшной полости, сердца, почек — 1 раз в 6 мес;
- плановая госпитализация 2 раза в год для проведения полного обследования и при необходимости — коррекции терапии;
- внеплановая госпитализация в случае обострения суставных и/или внесуставных проявлений болезни;
- проведение туберкулиновых проб (реакция Манту) и компьютерного исследования органов грудной клетки с целью исключения туберкулеза 1 раз в 6 мес (в случае если пациент пропустил плановую госпитализацию в стационар, инициировавший терапию иммунодепрессантами);
- пациентам с ювенильным артритом и увеитом реакция Манту не проводится, обследование на туберкулез осуществляется под контролем фтизиатра и окулиста;
 - при выявлении положительных туберкулиновых проб (папула > 5 мм) направление на консультацию к врачу-фтизиатру для решения вопроса о проведении диаскин-

теста, туберкулиновых проб с разведением, квантиферонового теста и назначения специфической химиотерапии при наличии показаний;

- решение о вопроса о коррекции терапии иммунодепрессантами совместно с фтизиатрами и специалистами ревматологического отделения, инициировавшего иммуносупрессивную терапию;
- рентгенологическое исследование (по показаниям КТ), суставов, при необходимости — позвоночника, крестцово-подвздошных сочленений — 1 раз в 6 мес;
- при обострении системных проявлений — УЗИ внутренних органов и рентгенография органов грудной клетки, ЭКГ и другие необходимые инструментальные методы обследования (КТ, МРТ) по показаниям.

3.1.2. Ведение пациента, получающего генно-инженерные биологические препараты

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

- Осмотр врача-ревматолога 1 раз в месяц;
- клинический анализ крови (концентрация гемоглобина, число эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ) — 1 раз в 2 нед;
 - при снижении числа лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов ниже нормы — пропустить плановое введение препарата;
 - консультация в специализированном ревматологическом отделении, инициировавшем терапию генно-инженерным биологическим препаратом;
 - возобновление введения препарата после восстановления гематологических показателей;
- анализ биохимических показателей (общий белок, белковые фракции, концентрация мочевины, креатинина, билирубина, калия, натрия, ионизированного кальция, трансаминаз, щелочной фосфатазы) — 1 раз в 2 нед;
 - при повышении уровня мочевины, креатинина, трансаминаз, билирубина выше нормы пропустить введение препарата;
 - консультация в специализированном ревматологическом отделении, инициировавшем терапию генно-инженерным биологическим препаратом;
 - возобновление введения препарата после восстановления гематологических показателей;
- анализ иммунологических показателей (концентрация Ig A, M, G; СРБ, РФ, АНФ, антитела к двуспиральной ДНК) — 1 раз в 3 мес;
- клинический анализ мочи — 1 раз в 2 нед;
- ЭКГ всем детям 1 раз в 3 мес;
- УЗИ брюшной полости, сердца, почек — 1 раз в 6 мес;
- плановая госпитализация 2 раза в год для проведения полного обследования и при необходимости — коррекции терапии;
- внеплановая госпитализация в случае обострения заболевания;

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

- проведение туберкулиновых проб (реакция Манту) и компьютерного исследования органов грудной клетки с целью исключения туберкулеза 1 раз в 6 мес (в случае если пациент пропустил плановую госпитализацию в стационар, инициировавший терапию генно-инженерным биологическим препаратом);
 - пациентам с ювенильным артритом и увеитом реакция Манту не проводится, обследование на туберкулез осуществляется под контролем фтизиатра и окулиста;
 - при выявлении положительных туберкулиновых проб (папула > 5 мм) направление на консультацию к врачу-фтизиатру для решения вопроса о проведении диаскинтеста, туберкулиновых проб с разведением, квантиферонового теста и назначения специфической химиотерапии при наличии показаний;
- при выявлении активного туберкулезного процесса:
 - метотрексат отменить;
 - генно-инженерные биологические препараты отменить;
 - наблюдение у фтизиатра;
 - проведение специфической противотуберкулезной химиотерапии;
 - консультация по вопросу коррекции противоревматической терапии в специализированном ревматологическом отделении, инициировавшем лечение генно-инженерными биологическими препаратами;
- в случае туберкулезной инфекции без очага:
 - наблюдение у фтизиатра;
 - проведение специфической противотуберкулезной химиотерапии в течение 3-х месяцев;
 - контроль через три месяца;
 - лечение метотрексатом в стандартной дозе продолжить;
 - генно-инженерные биологические препараты отменить;
 - решение вопроса о возобновлении лечения ингибиторами ФНО α или абатацептом принимается в специализированном ревматологическом стационаре, инициировавшем терапию генно-инженерным биологическим препаратом, после завершения курса специфической химиотерапии и разрешения фтизиатра.

Ведение пациента, получающего ритуксимаб*

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

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

- назначение антибактериальных препаратов широкого спектра действия для предотвращения развития нейтропенического сепсиса (цефтриаксон 50–100 мг/кг внутримышечно или внутривенно);
- срочная госпитализация в детское ревматологическое отделение Федерального центра, инициировавшее терапию ритуксимабом;
- анализ биохимических показателей (общий белок, белковые фракции, концентрация мочевины, креатинина, билирубина, калия, натрия, ионизированного кальция, трансаминаз, щелочной фосфатазы) — 1 раз в 2 нед;
 - при повышении уровня мочевины, креатинина, трансаминаз, билирубина выше нормы пропустить прием иммунодепрессантов;
 - консультация в специализированном ревматологическом отделении, инициировавшем терапию генно-инженерным биологическим препаратом;
 - возобновление приема иммунодепрессантов после восстановления гематологических показателей;
- анализ иммунологических показателей (концентрация Ig A, M, G; СРБ, РФ, АНФ) — 1 раз в 3 мес;
- клинический анализ мочи — 1 раз в 2 нед;
- ЭКГ — 1 раз в 3 мес;
- УЗИ брюшной полости, сердца, почек — 1 раз в 6 мес;
- плановая госпитализация 2 раза в год для проведения полного обследования и при необходимости — коррекции терапии;
- внеплановая госпитализация в случае обострения суставных и/или внесуставных проявлений болезни;
- проведение туберкулиновых проб (реакция Манту) и компьютерного исследования органов грудной клетки с целью исключения туберкулеза 1 раз в 6 мес (в случае если пациент пропустил плановую госпитализацию в стационар, инициировавший терапию генно-инженерным биологическим препаратом);
 - при выявлении положительных туберкулиновых проб (папула > 5 мм) направление на консультацию к врачу — фтизиатру для решения вопроса о проведении диаскинтеста, туберкулиновых проб с разведением, квантиферонового теста и назначении специфической химиотерапии при наличии показаний;
- при выявлении активного туберкулезного процесса:
 - метотрексат отменить;
 - наблюдение у фтизиатра;
 - проведение специфической противотуберкулезной химиотерапии;
 - консультация по вопросу коррекции противоревматической терапии в специализированном ревматологическом отделении, инициировавшем лечение ритуксимабом;
- в случае туберкулезной инфекции без очага:
 - наблюдение у фтизиатра;
 - проведение специфической противотуберкулезной химиотерапии в течение 3-х месяцев;
 - контроль через три месяца;
 - лечение метотрексатом в стандартной дозе продолжить;
 - решение вопроса о продолжении лечения ритуксимабом принимается в специализированном ревматологическом стационаре, инициировавшем анти-В-клеточную терапию, после проведения курса специфической химиотерапии и разрешения фтизиатра.
- в случае катаральных явлений, лихорадки:
 - консультация в специализированном ревматологическом отделении, инициировавшем терапию генно-инженерным биологическим препаратом;

- компьютерная томография легких для исключения интерстициальной (атипичной) пневмонии (на раннем этапе протекает, как правило, бессимптомно, с последующим развитием дыхательной недостаточности);
- назначение котримаксозола + триметоприма 15 мг/кг/сутки, кларитромицина 15 мг/кг/сутки, цефтриаксона 50–100 мг/кг внутримышечно или внутривенно;
- срочная госпитализация в детское ревматологическое отделение Федерального центра, инициировавшее терапию ритуксимабом.

Ведение пациента, получающего тоцилизумаб

- Осмотр врача-ревматолога 1 раз в 14 дней;
- клинический анализ крови 1 раз в 2 нед;
- при развитии лейкопении и нейтропении (снижение абсолютного числа нейтрофилов $\leq 1,5 \times 10^9/\text{л}$);
 - введение рекомбинантного человеческого гранулоцитарного колониестимулирующего фактора 5 мкг/кг в течение 3–5 дней, при необходимости дольше до полного восстановления числа лейкоцитов и нейтрофилов;
- анализ биохимических показателей (общий белок, белковые фракции, концентрация мочевины, креатинина, билирубина, калия, натрия, ионизированного кальция, трансаминаз, щелочной фосфатазы) — 1 раз в 2 нед;
 - при повышении сывороточного уровня мочевины, креатинина, трансаминаз, билирубина выше нормальных значений пропустить плановое введение препарата;
 - консультация в специализированном ревматологическом отделении, инициировавшем терапию тоцилизумабом;
 - возобновление введения препарата после восстановления гематологических показателей;
- анализ иммунологических показателей (концентрация Ig A, M, G; СРБ, РФ, АНФ) — 1 раз в 3 мес;
- клинический анализ мочи — 1 раз в 2 нед;
- ЭКГ — 1 раз в 3 мес;
- УЗИ брюшной полости, сердца, почек — 1 раз в 6 мес;
- плановая госпитализация — 2 раза в год для проведения полного обследования и при необходимости — коррекции терапии;
- внеплановая госпитализация в случае обострения суставных и внесуставных проявлений болезни;
- при появлении кашля без лихорадки и нормальных гематологических показателей:
 - компьютерная томография органов грудной клетки для исключения пневмонии;
 - при выявлении пневмонии — антибактериальная терапия (амоксиклав или цефтриаксон внутривенно);
- при появлении лихорадки, кашля:
 - срочная госпитализация в детское ревматологическое отделение Федерального центра, инициировавшее терапию тоцилизумабом;
- проведение туберкулиновых проб (реакция Манту) и компьютерного исследования органов грудной клетки с целью исключения туберкулеза 1 раз в 6 мес (в случае если пациент пропустил плановую госпитализацию в стационар, инициировавший терапию генно-инженерным биологическим препаратом);
 - при выявлении положительных туберкулиновых проб (папула > 5 мм) направление на консультацию к врачу — фтизиатру для решения вопроса о проведении диаскин-

- теста, туберкулиновых проб с разведением, квантиферонового теста и назначении специфической химиотерапии при наличии показаний;
- при выявлении активного туберкулезного процесса:
 - метотрексат отменить;
 - тоцилизумаб отменить;
 - наблюдение у фтизиатра;
 - проведение специфической противотуберкулезной химиотерапии;
 - консультация по вопросу коррекции противоревматической терапии в специализированном ревматологическом отделении, инициировавшем лечение тоцилизумабом;
 - в случае туберкулезной инфекции без очага:
 - наблюдение у фтизиатра;
 - проведение специфической противотуберкулезной химиотерапии в течение 3-х месяцев;
 - контроль через три месяца;
 - лечение метотрексатом в стандартной дозе продолжить;
 - тоцилизумаб отменить;
 - решение вопроса о возобновлении терапии тоцилизумабом принимается в специализированном ревматологическом стационаре, инициировавшим терапию генно-инженерным препаратом, после проведения курса специфической химиотерапии и разрешения фтизиатра.

3.1.3. Ведение всех пациентов с ювенильным артритом

- Всем детям оформление статуса «ребенок-инвалид»;
- обучение на дому показано:
 - детям с ювенильным артритом с системным началом;
 - детям с полиартритом и пауциартритом в периоды обострения болезни;
- во время посещения школы не показаны занятия физкультурой в общей группе;
- занятия ЛФК в стадии ремиссии болезни со специалистом, знакомым с особенностями патологии;
- противопоказаны:
 - вакцинация;
 - введение гаммаглобулина;
 - инсоляция (пребывание на солнце);
 - смена климата;
 - переохлаждение (в том числе купание в водоемах);
 - физические и психические травмы;
 - контакты с домашними животными;
 - лечение иммуномодуляторами в случае развития острой респираторной инфекции.

3.2. ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТА С ЮА В СТАЦИОНАРНЫХ УСЛОВИЯХ

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

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

Противоревматические лекарственные средства:

- нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) (оказывают быстрый противовоспалительный, жаропонижающий и обезболивающий эффект, не предотвращают прогрессирование костно-хрящевой деструкции);
- глюкокортикоидные гормоны (ГК) (оказывают быстрый противовоспалительный и иммуноподавляющий эффект, купируют опасные для жизни системные проявления, улучшают функцию в суставах, не предотвращают прогрессирование костно-хрящевой деструкции суставов, инвалидизацию больных, сопровождаются выраженными побочными эффектами);
- иммунодепрессанты (оказывают медленный иммуноподавляющий и противовоспалительный эффект, предотвращают прогрессирование костно-хрящевой деструкции суставов и инвалидизацию больных);
- генно-инженерные биологические препараты (оказывают выраженное селективное иммуносупрессивное действие, обладают гормоносберегающим эффектом, предотвращают прогрессирование костно-хрящевой деструкции суставов и инвалидизацию больных, обеспечивают рост и развитие детей).

3.2.1. Ведение пациента с ювенильным артритом с системным началом

Классификация ILAR

Системный ювенильный идиопатический артрит

Системный артрит без активного суставного синдрома

Факторы неблагоприятного прогноза:

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

Критерии активности:

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

Системный артрит с активным суставным синдромом без активных системных проявлений

Факторы неблагоприятного прогноза (наличие хотя бы одного):

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

Критерии активности*Низкая активность (наличие всех критериев):*

- число пораженных суставов ≤ 4 ;
- показатель СОЭ или сывороточного уровня СРБ в пределах нормальных значений;
- оценка активности болезни врачом по ВАШ: < 4 из 10 баллов;
- оценка общего состояния пациентом или родителем по ВАШ: < 2 из 10 баллов.

Средняя активность:

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

Высокая активность (наличие не менее 3 критериев):

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

Лечение• **Нестероидные противовоспалительные препараты:**

- при низкой активности болезни и отсутствии факторов неблагоприятного прогноза;
- всем пациентам на этапе обследования при наличии лихорадки и болевого синдрома;
- монотерапия не более 1 месяца у всех пациентов вне зависимости от активности болезни и наличия факторов неблагоприятного прогноза:
 - ◆ диклофенак натрия 2–3 мг/кг/сутки, или
 - ◆ нимесулид 3–5 мг/кг/сутки, или
 - ◆ мелоксикам 7,5–15 мг/сутки.

• **Глюкокортикоиды:**

- не назначаются (перорально, внутривенно, внутрисуставно) на этапе обследования до установления диагноза «системный артрит» и исключения гемобластоза, лимфопрлиферативного заболевания или солидной опухоли, до проведения:
 - ◆ биопсии костного мозга;
 - ◆ трепанобиопсии (по показаниям открытой);
 - ◆ биопсии лимфатического узла (периферического и/или внутрибрюшного — по показаниям);
 - ◆ КТ органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза, забрюшинного пространства, позвоночника (с внутривенным болюсным контрастированием по показаниям);
 - ◆ МРТ брюшной полости, малого таза, забрюшинного пространства, головного мозга (с внутривенным болюсным контрастированием по показаниям);
 - ◆ радиоизотопное сканирование скелета (при подозрении на костные метастазы);
- назначаются после исключения онкологической патологии при опасных для жизни системных проявлениях (кардит, пневмонит, васкулит) — пульс-терапия метилпреднизолоном 10–30 мг/кг/введение в течение 3, при необходимости — 5 дней подряд.

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

- не назначаются на этапе обследования, до установления диагноза «системный артрит» и исключения гемобластоза, лимфопрлиферативного заболевания или солидной опухоли, до проведения:

- ◆ биопсии костного мозга;
 - ◆ трепанобиопсии (по показаниям);
 - ◆ биопсии лимфатического узла (периферического и/или внутрибрюшного — по показаниям);
 - ◆ КТ органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза, забрюшинного пространства (с внутривенным болюсным контрастированием по показаниям);
 - ◆ МРТ брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза, головного мозга (с внутривенным болюсным контрастированием по показаниям);
 - ◆ радиоизотопного сканирования костей скелета (при подозрении на костные метастазы).
- **При отсутствии стойкого суставного синдрома на ранних стадиях болезни:**
 - тоцилизумаб 8 мг/кг/введение у детей с массой тела > 30 кг; 12 мг/кг/введение у детей с массой тела < 30 кг внутривенно 1 раз в 2 недели.
 - **При наличии стойкого суставного синдрома на ранних и поздних стадиях болезни:**
 - тоцилизумаб 8 мг/кг/введение у детей с массой тела 30 кг, 12 мг/кг/введение у детей с массой тела < 30 кг внутривенно 1 раз в 2 недели + метотрексат 15–25 мг/м²/введение 1 раз в неделю внутримышечно.
 - **При неэффективности тоцилизумаба (в течение 3 мес — наличие системных проявлений, суставов с активным артритом и высоких лабораторных показателей активности):**
 - ритуксимаб 375 мг/м²/введение внутривенно 1 раз в неделю в течение 4 последовательных недель + метотрексат 15–25 мг/м²/введение 1 раз в неделю внутримышечно;
 - ◆ после получения информированного согласия родителей и пациентов старше 14 лет, согласия Локального этического и Форумарного комитетов в условиях специализированного ревматологического стационара федерального уровня;
 - ◆ за 30–60 мин до каждой инфузии — премедикация глюкокортикоидами (метилпреднизолон в дозе 100 мг внутривенно), анальгетиками и антигистаминными препаратами (парацетамол и дифенгидрамин).
 - **В случае ремиссии системных проявлений в течение года и рецидивирующем артрите на фоне лечения тоцилизумабом или ритуксимабом:**
 - адалимумаб 40 мг или 24 мг/м²/введение подкожно 1 раз в 2 нед, или
 - этанерцепт 0,4 мг/кг/введение подкожно 2 раза в неделю.
 - **При неэффективности всех вышеперечисленных препаратов:**
 - ГК перорально 0,2–0,5 мг/кг/сутки в сочетании с перечисленными выше методами лечения.
 - **Внутрисуставное введение глюкокортикоидов:**
 - в США и странах Евросоюза для внутрисуставного введения рекомендован триамцинолона гексацетонид не чаще 1 раза в 4 мес;
 - препараты бетаметазона и метилпреднизолона в США и странах Евросоюза для внутрисуставного введения не применяются вследствие быстрого развития гормонозависимости и классических побочных эффектов глюкокортикоидных гормонов;
 - в Российской Федерации триамцинолона гексацетонид не зарегистрирован;
 - от введения бетаметазона целесообразно воздержаться. Введение показано в случае очень выраженного болевого синдрома не чаще 1 раза в 6 мес (в связи с длительным подавляющим воздействием бетаметазона на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему).

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

3.2.2. Ведение пациента с гемофагоцитарным синдромом

- **Глюкокортикоиды:**
 - пульс-терапия метилпреднизолоном 10–30 мг/кг/введение, или
 - дексаметазон 10–20 мг/м²/сутки в течение 3–5 последовательных дней + преднизолон для перорального приема 1–1,5 мг/кг/сутки.
- **В случае воспалительного ответа, бактериальной инфекции, сопровождающихся сомнительным (0,5–2 нг/мл) или положительным (> 2 нг/мл) значением прокальцитонинового теста даже без очага инфекции, подтвержденной бактериологическим и/или серологическим методом:**
 - антибактериальные препараты (аминогликозид 3 или 4-го поколения, цефалоспорины 3 или 4-го поколения, карбапенемы и др.);
 - иммуноглобулин нормальный человеческий, стандартный и содержащий иммуноглобулины классов G, A и M 0,5–2,0 г/кг/курс.
- **В случае синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания:**
 - гепарин 100–150 ЕД/кг/сутки внутривенно (круглосуточно) или подкожно 4 раза в сутки под контролем значений активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), или
 - надропарин кальция 200–300 анти-Ха ЕД/кг/сутки подкожно 2 раза в сут под контролем анти-Ха-факторной активности сыворотки (0,4–0,6 МЕ/мл) в течение 21–24 суток, далее — варфарин под контролем международного нормализованного отношения МНО (2–3);
 - ингибиторы фибринолиза (в случае активации фибринолиза); транексамовая кислота 15 мг/кг/сутки внутривенно каждые 6–8 часов со скоростью 1 мл в минуту;
 - свежезамороженная плазма (по показаниям);
 - эритроцитная взвесь с удаленным лейкоцитарным слоем (по показаниям);
 - тромбоконцентрат (по показаниям).
- **Симптоматическая терапия (дезинтоксикационная, кардиотропная и др.)**

3.2.3. Ведение пациента с юношеским полиартритом

Классификация ILAR

Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит серонегативный, серопозитивный; олигоартикулярный распространившийся, псориатический артрит, артрит, ассоциированный с энтезитом

Факторы неблагоприятного прогноза (наличие хотя бы 1):

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

Степень активности

Низкая (наличие всех критериев):

- число пораженных суставов по ВАШ < 4 ;
- показатель СОЭ или сывороточной концентрации СРБ в норме;
- оценка активности болезни врачом по ВАШ: ≤ 4 из 10 баллов;
- оценка общего состояния пациентом или родителем по ВАШ: ≤ 2 из 10 баллов.

Средняя (по наличию критериев не соответствует низкой и высокой)

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

Высокая (наличие не менее 3 критериев):

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

Лечение

- **Нестероидные противовоспалительные препараты (в виде монотерапии не более 2 месяцев):**
 - диклофенак натрия 2–3 мг/кг/сутки, или
 - нимесулид 3–5 мг/кг/сутки, или
 - мелоксикам 7,5–15 мг/сутки;
 - при купировании болевого синдрома на фоне лечения метотрексатом или генно-инженерными биологическими препаратами НПВП отменить.
- **Внутрисуставное введение глюкокортикоидов:**
 - в США и странах Евросоюза для внутрисуставного введения рекомендован триамцинолона гексацетонид не чаще 1 раза в 4 мес;
 - препараты бетаметазона и метилпреднизолона в США и странах Евросоюза для внутрисуставного введения не применяются вследствие быстрого развития гормонозависимости и классических побочных эффектов глюкокортикоидных гормонов;
 - в Российской Федерации триамцинолона гексацетонид не зарегистрирован;
 - от введения бетаметазона целесообразно воздержаться. Введение показано в случае очень выраженного болевого синдрома не чаще 1 раза в 6 мес (в связи с длительным подавляющим воздействием бетаметазона на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему).
- **Иммуносупрессивная и генно-инженерная биологическая терапия.**

- **Метотрексат:**
 - в дозе 15–25 мг/м²/неделю подкожно или внутримышечно сразу после верификации диагноза:
 - ◆ при высокой активности болезни вне зависимости от наличия факторов неблагоприятного прогноза;
 - ◆ при средней активности болезни и наличии факторов неблагоприятного прогноза;
 - в дозе 15–25 мг/м²/неделю подкожно или внутримышечно через 1 мес лечения НПВП:
 - ◆ при низкой активности болезни и наличии факторов неблагоприятного прогноза;
 - в дозе 15–25 мг/м²/неделю подкожно или внутримышечно через 1–2 мес лечения НПВП:
 - ◆ при средней активности болезни и отсутствии факторов неблагоприятного прогноза.
- **Лефлуномид* в дозе 0,6 мг/кг/сутки, не выше 20 мг:**
 - при высокой активности болезни и отсутствии факторов неблагоприятного прогноза;
 - при средней активности болезни и наличии факторов неблагоприятного прогноза.
- **При неэффективности метотрексата или лефлуномида через 3 мес и/или непереносимости:**
 - при высокой или средней активности болезни вне зависимости от наличия факторов неблагоприятного прогноза ингибиторы ФНО α:
 - ◆ адалимумаб 40 мг или 24 мг/м²/введение подкожно 1 раз в 2 нед в сочетании с метотрексатом 15–25 мг/м²/неделю; при непереносимости метотрексата может применяться в виде монотерапии, или
 - ◆ этанерцепт 0,4 мг/кг/введение подкожно 2 раза в неделю в сочетании с метотрексатом в дозе 15–25 мг/м²/неделю; при непереносимости метотрексата может применяться в виде монотерапии;
 - или (при серопозитивном ЮРА):
 - ◆ абатацепт 10 мг/кг/введение внутривенно по схеме 0, 2, 4-я недели, далее каждые 4 недели в комбинации с метотрексатом.
- **Переключение на второй ингибитор ФНО α:**
 - неэффективность первого ингибитора ФНО α в течение 4 мес:
 - ◆ высокая или средняя степень активности болезни вне зависимости от наличия факторов неблагоприятного прогноза;
 - неэффективность абатацепта в течение 4 мес (если был назначен в качестве первого генно-инженерного биологического препарата):
 - ◆ высокая активность болезни и наличие факторов неблагоприятного прогноза;
 - неэффективность абатацепта в течение 6 мес:
 - ◆ высокая или средняя активность болезни вне зависимости от наличия факторов неблагоприятного прогноза.
- **Абатацепт в дозе 10 мг/кг/введение внутривенно по схеме 0, 2, 4-я недели, далее каждые 4 недели в комбинации с метотрексатом:**
 - при неэффективности ингибитора ФНО α в течение 4 месяцев:
 - ◆ высокая активность болезни вне зависимости от наличия факторов неблагоприятного прогноза, или

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

- при неэффективности двух последовательно назначенных ингибиторов ФНО α :
 - ◆ при средней или высокой активности болезни вне зависимости от наличия факторов неблагоприятного прогноза, или
 - ◆ низкой активности болезни и наличии факторов неблагоприятного прогноза.
- **Глюкокортикоиды перорально:**
 - при неэффективности всех перечисленных выше противоревматических препаратов в дозе не более 0,25 мг/кг/сутки в сочетании с перечисленными выше методами лечения.

3.2.4. Ведение пациента с пауциартикулярным юношеским артритом

Классификация ILAR

Ювенильный олигоартикулярный идиопатический артрит персистирующий, псориатический артрит, артрит, ассоциированный с энтезитом

Факторы неблагоприятного прогноза (наличие хотя бы 1):

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

Степень активности

Низкая (наличие всех критериев)

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

Средняя (по наличию критериев не соответствует низкой и высокой)

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

Высокая (наличие не менее 3 критериев):

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

Лечение

- **Нестероидные противовоспалительные препараты:**
 - Монотерапия (без внутрисуставных инъекций ГК):
 - ◆ при низкой активности болезни;
 - ◆ отсутствии контрактур в суставах;
 - ◆ отсутствии факторов неблагоприятного прогноза:
 - ▶ диклофенак натрия 2–3 мг/кг/сутки, или
 - ▶ нимесулид 3–5 мг/кг/сутки, или
 - ▶ мелоксикам 7,5–15 мг/сутки.
 - При активном артрите вне зависимости от факторов неблагоприятного прогноза длительность монотерапии НПВП не более 2 мес.

- **Внутрисуставное введение глюкокортикоидов:**
 - в США и странах Евросоюза для внутрисуставного введения рекомендован триамцинолонагексацетонид не чаще 1 раза в 4 мес. Препараты бетаметазона и метилпреднизолона в США и странах ЕЭС для внутрисуставного введения не применяются вследствие быстрого развития гормонозависимости и классических побочных эффектов глюкокортикоидных гормонов;
 - в Российской Федерации триамцинолона гексацетонид не зарегистрирован;
 - от введения бетаметазона целесообразно воздержаться. Введение показано в случае очень выраженного болевого синдрома не чаще 1 раза в 6 мес (в связи с длительным подавляющим воздействием бетаметазона на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему).
- **Иммуносупрессивная и генно-инженерная биологическая терапия:**
 - Метотрексат 10–15 мг/м²/неделю.
 - ◆ Назначение сразу после установления диагноза без предшествующей терапии (НПВП, ГК внутрисуставно):
 - ▶ при высокой активности болезни;
 - ▶ при наличии факторов неблагоприятного прогноза.
 - ◆ Назначение сразу после внутрисуставного введения ГК:
 - ▶ при высокой активности болезни и отсутствии факторов неблагоприятного прогноза;
 - ▶ при средней активности болезни и наличии факторов неблагоприятного прогноза.
 - ◆ Назначение после повторных внутрисуставных инъекций ГК:
 - ▶ при средней активности болезни при отсутствии факторов неблагоприятного прогноза;
 - ▶ при низкой активности болезни и наличии факторов неблагоприятного прогноза.
- **При неэффективности метотрексата через 3 мес (отсутствие 30% улучшения по критериям АКРпеди, при необходимости раньше) и/или непереносимости — ингибиторы ФНО α:**
 - при высокой или средней активности болезни и наличии факторов неблагоприятного прогноза:
 - ◆ адалимумаб 40 мг или 24 мг/м²/введение подкожно 1 раз в 2 нед в сочетании с метотрексатом 15–25 мг/м²/неделю. При непереносимости метотрексата может применяться в виде монотерапии, или
 - ◆ этанерцепт 0,4 мг/кг/введение подкожно 2 раза в неделю. Назначается в сочетании с метотрексатом 15–25 мг/м²/неделю. При непереносимости метотрексата может применяться в виде монотерапии.
- **При неэффективности первого ингибитора ФНО α в течение 4 мес (недостижение стадии неактивной болезни, при необходимости — раньше) и/или непереносимости переключение на второй ингибитор ФНО α:**
 - адалимумаб 40 мг или 24 мг/м²/введение подкожно 1 раз в 2 нед, или
 - этанерцепт 0,4 мг/кг/введение подкожно 2 раза в неделю, или
 - абатацепт 10 мг/кг/введение внутривенно по схеме 0, 2, 4-я недели, далее каждые 4 недели в комбинации с метотрексатом.
- **При неэффективности второго ингибитора ФНО α в течение 3 мес (недостижение стадии неактивной болезни, при необходимости — раньше) и/или непереносимости:**
 - абатацепт 10 мг/кг/введение внутривенно по схеме 0, 2, 4-я недели, далее каждые 4 недели в комбинации с метотрексатом.

- При неэффективности абатацепта в качестве второго генно-инженерного биологического препарата (недостижение стадии неактивной болезни в течение 4–6 мес, при необходимости — раньше) и/или непереносимости:
 - адалимумаб 40 мг или 24 мг/м²/введение подкожно 1 раз в 2 нед, или
 - этанерцепт 0,4 мг/кг/введение подкожно 2 раза в неделю в комбинации с метотрексатом или в качестве монотерапии.

3.2.5. Ведение пациента с увеитом, ассоциированным с ювенильным артритом

Классификация ILAR

Ювенильный идиопатический олигоартрит (персистирующий, распространившийся), полиартрит серонегативный, артрит ассоциированный с энтезитом, псориатический артрит

Пациент с увеитом должен наблюдаться у офтальмолога и ревматолога

- местное лечение увеита (проводится офтальмологом).

Факторы неблагоприятного прогноза увеита:

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

Лечение

При остром течении увеита:

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

При подостром и вялотекущем течении увеита

Местная терапия

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

- мидриацил-содержащие капли: по 1–2 капле 2 раза в день в течение 1 месяца. При необходимости курс может быть продлен до 2 месяцев;
- при наличии дистрофических изменений — препараты, улучшающие трофику роговицы;
- таурин по 1–2 капле 2 раза в день;
- декспантенол (мазь закладывают 1 раз в день под веко, на ночь) курсами по 2 месяца, затем 2 месяца перерыв, затем повторный курс — 2 месяца.
- **При неэффективности (недостижение ремиссии увеита через 3 мес при необходимости раньше):**
 - метотрексат 10–15 мг/м²/неделю подкожно или внутримышечно.
- **При неэффективности (недостижение ремиссии увеита через 3 мес, при необходимости раньше) или увеличении степени активности при снижении дозы местных ГК до 3 капель (или появлении новых признаков воспаления или непереносимости):**
 - адалимумаб 40 мг или 24 мг/м² 1 раз в 2 недели в сочетании с метотрексатом или монотерапия, или
 - инфликсимаб* 3–10 мг/кг/введение по схеме 1 раз в 4–8 недель, или
 - циклоспорин А в дозе 3 мг/кг/сутки.
- **При неэффективности (недостижение ремиссии увеита через 3 мес, при необходимости раньше) и/или непереносимости:**
 - абатацепт 10 мг/кг/введение внутривенно по схеме: 0, 2, 4-я недели, далее каждые 4 недели в комбинации с метотрексатом.
- **При неэффективности всех вышеперечисленных лекарственных препаратов:**
 - ГК перорально в дозе не более 0,25 мг/кг/сутки в сочетании с перечисленными выше методами лечения.
- **При панuveите:**
 - метотрексат 15 мг/м²/неделю подкожно (или внутримышечно) + адалимумаб 40 мг или 24 мг/м²/введение подкожно 1 раз в 2 недели.
- **При неэффективности (недостижение ремиссии увеита через 3 мес, при необходимости раньше):**
 - абатацепт 10 мг/кг/введение внутривенно по схеме: 0, 2, 4-я недели, далее каждые 4 недели в комбинации с метотрексатом.
- **При активном увеите без суставного синдрома:**
 - метотрексат в дозе 15 мг/м²/неделю подкожно или внутримышечно;
 - местное лечение увеита (см. выше).
- **При неэффективности (недостижение ремиссии увеита через 3 мес):**
 - адалимумаб 40 мг или 24 мг/м²/введение подкожно 1 раз в 2 недели в комбинации с метотрексатом.
- **При неэффективности (недостижение ремиссии увеита через 3 мес):**
 - абатацепт 10 мг/кг/введение внутривенно по схеме 0, 2, 4-я недели, далее каждые 4 недели в комбинации с метотрексатом.
- **Глюкокортикоиды перорально:**
 - при неэффективности всех вышеперечисленных противоревматических препаратов — в дозе не более 0,25 мг/кг/сутки в сочетании с перечисленными выше методами лечения.

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

3.2.6. Ведение пациента с артритом, ассоциированным с энтезитом и подтвержденным сакроилеитом

Факторы неблагоприятного прогноза (наличие хотя бы 1):

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

Степень активности

Низкая (наличие всех критериев)

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

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

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

Высокая (наличие не менее 2 критериев):

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

Лечение

- **Нестероидные противовоспалительные препараты:**
 - Монотерапия (без внутрисуставных инъекций ГК):
 - ◆ при низкой активности болезни;
 - ◆ при отсутствии контрактур в суставах;
 - ◆ при отсутствии факторов неблагоприятного прогноза
 - ▶ диклофенак натрия 2–3 мг/кг/сутки, или
 - ▶ нимесулид 3–5 мг/кг/сутки, или
 - ▶ мелоксикам 7,5–15 мг/сутки.
 - При активном артрите вне зависимости от факторов неблагоприятного прогноза длительность монотерапии НПВП не более 2 мес.
- **Внутрисуставное введение глюкокортикоидов:**
 - в США и странах Евросоюза для внутрисуставного введения рекомендован триамцинолона гексацетонид не чаще 1 раза в 4 мес;
 - препараты бетаметазона и метилпреднизолона в США и странах Евросоюза для внутрисуставного введения не применяются вследствие быстрого развития гормонозависимости и классических побочных эффектов глюкокортикоидных гормонов;
 - в Российской Федерации триамцинолона гексацетонид не зарегистрирован;
 - от введения бетаметазона целесообразно воздержаться. Введение показано в случае очень выраженного болевого синдрома не чаще 1 раза в 6 мес (в связи с длительным подавляющим воздействием бетаметазона на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему).
- **Иммуносупрессивная и генно-инженерная биологическая терапия:**
 - Сульфасалазин 25–50 мг/кг/сутки, в 2 приема:
 - ◆ при неэффективности НПВП;
 - ◆ после первой внутрисуставной инъекций глюкокортикоидов;

- ◆ при средней или высокой активности болезни вне зависимости от наличия факторов неблагоприятного прогноза.
- **При неэффективности сульфасалазина через 3 мес (отсутствие 30% улучшения по критериям АКРпеди, при необходимости раньше):**
 - метотрексат 10–15 мг/м²/неделю внутримышечно или подкожно.
- **При неэффективности метотрексата через 3 мес (отсутствие 30% улучшения по критериям АКРпеди, при необходимости раньше) и/или непереносимости — ингибиторы ФНО α:**
 - при высокой степени активности вне зависимости от наличия факторов неблагоприятного прогноза;
 - при средней степени активности болезни и наличии факторов неблагоприятного прогноза:
 - ◆ адалимумаб 40 мг или 24 мг/м²/введение подкожно 1 раз в 2 нед, или
 - ◆ этанерцепт 0,4 мг/кг/введение подкожно 2 раза в неделю.
- **При неэффективности метотрексата через 6 мес (отсутствие 30% улучшения по критериям АКРпеди, при необходимости раньше):**
 - при средней степени активности болезни и отсутствии факторов неблагоприятного прогноза:
 - ◆ адалимумаб 40 мг или 24 мг/м²/введение подкожно 1 раз в 2 нед, или
 - ◆ этанерцепт 0,4 мг/кг/введение подкожно 2 раза в неделю.
- **При неэффективности сульфасалазина через 3 мес (отсутствие 30% улучшения по критериям АКРпеди, при необходимости раньше):**
 - при высокой степени активности вне зависимости от наличия факторов неблагоприятного прогноза;
 - при средней степени активности болезни вне зависимости от наличия факторов неблагоприятного прогноза:
 - ◆ адалимумаб 40 мг или 24 мг/м²/введение подкожно 1 раз в 2 нед, или
 - ◆ этанерцепт 0,4 мг/кг/введение подкожно 2 раза в неделю.
- **При неэффективности сульфасалазина через 6 мес (отсутствие 30% улучшения по критериям АКРпеди, при необходимости раньше):**
 - при низкой степени активности болезни и наличии факторов неблагоприятного прогноза:
 - ◆ адалимумаб 40 мг или 24 мг/м²/введение подкожно 1 раз в 2 недели, или
 - ◆ этанерцепт 0,4 мг/кг/введение подкожно 2 раза в неделю.
- **При неэффективности первого ингибитора ФНО α в течение 4 мес (недостижение стадии неактивной болезни, при необходимости раньше) и/или непереносимости переключение на второй ингибитор ФНО α:**
 - адалимумаб 40 мг или 24 мг/м²/введение подкожно 1 раз в 2 недели, или
 - этанерцепт 0,4 мг/кг/введение подкожно 2 раза в неделю.

3.3. ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТА, ПОЛУЧАЮЩЕГО ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

3.3.1. Ведение пациента, получающего тоцилизумаб

- **Перед назначением полное обследование на наличие латентного туберкулеза:**
 - реакция Манту;
 - диаскин-тест;

- квантифероновый тест;
- компьютерная томография органов грудной клетки.
- **При выявлении положительных туберкулиновых проб (папула > 5 мм) и/или очага в легких, и/или положительного квантиферонового теста:**
 - консультация фтизиатра;
 - туберкулиновые пробы с разведением для определения активности туберкулезного процесса.
- **При выявлении активного туберкулезного процесса:**
 - наблюдение у фтизиатра;
 - проведение специфической противотуберкулезной химиотерапии;
 - метотрексат отменить;
 - назначение тоцилизумаба противопоказано;
 - при наличии показаний назначение глюкокортикоидов перорально и/или внутривенно на время проведения химиотерапии;
 - решение вопроса о назначении тоцилизумаба после окончания курса химиотерапии и разрешения фтизиатра.
- **В случае туберкулезной инфекции без очага:**
 - наблюдение у фтизиатра;
 - проведение специфической противотуберкулезной химиотерапии в течение 3-х месяцев;
 - контроль через три месяца;
 - лечение метотрексатом в стандартной дозе продолжить;
 - при наличии показаний назначение глюкокортикоидных гормонов перорально и/или внутривенно;
 - назначение тоцилизумаба с разрешения фтизиатра.
- **При острой или обострении хронической инфекции:**
 - инфузии тоцилизумаба не проводятся;
 - проведение инфузии не ранее чем через неделю после выздоровления.
- **Перед проведением инфузии тоцилизумаба:**
 - клинический анализ крови;
 - ◆ при снижении числа лейкоцитов и нейтрофилов инфузию тоцилизумаба отложить до нормализации показателей;
 - биохимический анализ крови;
 - ◆ при повышении сывороточного уровня аминотрансфераз — инфузию отложить до нормализации показателей.
- **На следующий день после инфузии тоцилизумаба:**
 - контроль клинического анализа крови;
 - ◆ при снижении абсолютного числа нейтрофилов $\leq 1,00$ тыс. рекомбинантный человеческий гранулоцитарный колониестимулирующий фактор 5–10 мкг/кг/введение подкожно 3–5 дней, при необходимости дольше, до восстановления числа лейкоцитов и нейтрофилов.
- **В случае инфекции кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки (целлюлит):**
 - наблюдение хирурга;
 - плановое введение тоцилизумаба пропустить;
 - местная терапия;
 - антибактериальные препараты широкого спектра действия (амоксциллин, цефалоспорины 3, 4 поколения внутримышечно или внутривенно).

3.3.2. Ведение пациента, получающего ритуксимаб*

- **Перед назначением полное обследование на наличие латентного туберкулеза:**
 - реакция Манту;
 - диаскин-тест;
 - квантифероновый тест;
 - компьютерная томография органов грудной клетки.
- **При выявлении положительных туберкулиновых проб (папула > 5 мм) и/или очага в легких, и/или положительного квантиферонового теста:**
 - консультация фтизиатра;
 - туберкулиновые пробы с разведением для определения активности туберкулезного процесса.
- **При выявлении активного туберкулезного процесса:**
 - наблюдение у фтизиатра;
 - проведение специфической противотуберкулезной химиотерапии;
 - метотрексат и другие иммунодепрессанты отменить;
 - назначение ритуксимаба противопоказано;
 - при наличии показаний назначение глюкокортикоидных гормонов перорально и/или внутривенно на время проведения специфической химиотерапии.
- **В случае туберкулезной инфекции без очага:**
 - наблюдение у фтизиатра;
 - проведение специфической противотуберкулезной химиотерапии в течение 3-х месяцев;
 - лечение метотрексатом в стандартной дозе продолжить;
 - при наличии показаний назначение глюкокортикоидных гормонов перорально и/или внутривенно;
 - контроль через три месяца;
 - назначение ритуксимаба с разрешения фтизиатра.
- **При острой или обострении хронической инфекции:**
 - инфузии ритуксимаба не проводятся;
 - проведение инфузии не ранее чем через неделю после выздоровления.
- **Условия для лечения ритуксимабом:**
 - осуществляется в специализированном лечебном учреждении, имеющем опыт ведения больных в состоянии выраженной иммуносупрессии;
 - наличие лабораторных и диагностических подразделений для своевременной диагностики состояний, связанных с развитием нежелательных явлений на фоне терапии ритуксимабом, а также отделения реанимации и интенсивной терапии.
- **При назначении ритуксимаба:**
 - ко-тримоксазол + триметоприм перорально в профилактической дозе 5 мг/кг/сутки постоянно, на время лечения ритуксимабом, а также в течение года после его отмены. Цель — профилактика пневмоцистной инфекции.
- **В случае катаральных явлений, лихорадки и «подкашливания»:**
 - плановое введение ритуксимаба пропустить;
 - компьютерная томография легких для исключения интерстициальной пневмонии;

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

- серологическое исследование крови с целью определения антител к пневмоцистам, хламидиям, микоплазмам, вирусу простого герпеса, цитомегаловирусу (ЦМВ), Эпштейна–Барр;
 - исследование аспирата, мокроты (при ее наличии) для определения антигенов, хламидий, микоплазм, пневмоцист;
 - исследование слюны и мочи, крови методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) для выявления активной репликации вирусов простого герпеса, ЦМВ, Эпштейна–Барр).
 - **В случае интерстициальной пневмонии по данным КТ (еще до получения результатов лабораторных исследований):**
 - ко-тримоксазол + триметоприм 15 мг/кг/сутки внутривенно (по триметоприму) в течение 14–21 дня;
 - кларитромицин 15 мг/кг/сутки внутривенно в течение 14–21 дня;
 - цефтриаксон 50–100 мг/кг/сутки 14 дней.
 - **В случае активной герпетической, цитомегаловирусной, Эпштейна–Барр вирусной инфекции:**
 - ацикловир 5–10 мг/кг/введение внутривенно каждые 8 часов, или
 - ганцикловир 5 мг/кг/введение внутривенно каждые 12 часов в течение 14–21 дня;
 - человеческий нормальный внутривенный иммуноглобулин, содержащий IgG 0,2–0,5 г/кг/курс.
 - **В случае тотального снижения сывороточного уровня всех иммуноглобулинов:**
 - человеческий нормальный внутривенный иммуноглобулин содержащий IgA, IgG, IgM 2–8 мл/кг с интервалом 1 мес; если не достигается достаточный уровень IgG или происходит быстрое его понижение, дозу можно увеличить до 16 мл/кг или сократить интервал между введениями.
 - **В случае лейкопении и нейтропении с абсолютным числом нейтрофилов $\leq 1,5 \times 10^9/\text{л}$:**
 - гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (филграстим) 5–10 мкг/кг/сутки 3–5 дней (при необходимости дольше), подкожно до полной нормализации числа лейкоцитов и нейтрофилов.
 - **В случае фебрильной нейтропении (нейтропения, сопровождающаяся лихорадкой):**
 - гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (филграстим) 5–10 мкг/кг/сутки подкожно до полной нормализации числа лейкоцитов и нейтрофилов;
 - цефтриаксон 50–100 мг/кг/сутки внутривенно до восстановления лейкоцитарной формулы и прекращения лихорадки.
 - **В случае сепсиса — антибактериальные препараты широкого спектра действия:**
 - цефтриаксон 50–100 мг/кг/сутки + амикацин 15 мг/кг/сутки или нетилмицин 5–7,5 мг/кг/сутки внутривенно.
- При неэффективности:*
- меропенем 10–20 мг/кг/курс внутривенно;
 - цефоперазон + сульбактам 40–80 мг/кг/сутки внутривенно;
 - человеческий нормальный внутривенный иммуноглобулин, содержащий IgA, IgM, IgG 5 мл/кг в течение 3 дней подряд. Необходимость повторного курса зависит от клинического течения болезни.
- **В случае инфекции кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки (целлюлит):**
 - наблюдение хирурга;
 - местная терапия;
 - антибактериальные препараты широкого спектра действия (амоксциллин, цефалоспорины 3, 4 поколения).

- **В случае инфекции мочевыводящих путей:**
 - бактериологическое исследование мочи;
 - антибактериальные препараты;
 - уросептики.

3.3.3. Ведение пациента, получающего ингибиторы ФНО α и абатацепт

- **Перед назначением полное обследование на наличие латентного туберкулеза:**
 - реакция Манту;
 - диаскин-тест;
 - квантифероновый тест;
 - компьютерная томография органов грудной клетки.
- **При выявлении положительных туберкулиновых проб (папула > 5 мм) и/или очага в легких, и/или положительного квантиферонового теста:**
 - консультация фтизиатра;
 - туберкулиновые пробы с разведением для определения активности туберкулезного процесса.
- **При выявлении активного туберкулезного процесса:**
 - наблюдение у фтизиатра;
 - проведение специфической противотуберкулезной химиотерапии;
 - назначение ингибиторов ФНО α противопоказано;
 - метотрексат отменить;
 - решение вопроса о назначении метотрексата и генно-инженерной биологической терапии после завершения курса специфической химиотерапии и разрешения фтизиатра в специализированном ревматологическом стационаре, имеющем опыт лечения генно-инженерными биологическими препаратами;
 - от назначения ингибиторов ФНО α целесообразно в дальнейшем воздержаться;
 - назначение абатацепта под контролем фтизиатра.
- **В случае туберкулезной инфекции без очага:**
 - наблюдение у фтизиатра;
 - проведение специфической противотуберкулезной химиотерапии в течение 3-х месяцев;
 - лечение метотрексатом в стандартных дозах продолжить;
 - решение вопроса о назначении генно-инженерной биологической терапии после завершения курса специфической химиотерапии и разрешения фтизиатра в специализированном ревматологическом стационаре, имеющем опыт лечения генно-инженерными биологическими препаратами;
 - назначение растворимых рецепторов к ФНО α (этанерцепта) или абатацепта в соответствии с показаниями под контролем фтизиатра.
- **При острой или обострении хронической инфекции:**
 - инфузии и инъекции ингибиторов ФНО α и абатацепта не проводить;
 - начало терапии ингибиторами ФНО α , абатацептом (или возобновление) не ранее чем через неделю после выздоровления;
 - максимальная длительность перерыва между инфузиями инфликсимаба 12 нед;
 - в случае перерыва более 12 недель инфликсимаб отменить в связи с высоким риском развития анафилактической реакции, «переключить» на адалимумаб или этанерцепт (по показаниям).

- **При развитии аллергических реакций на инфузии (инъекции) ингибиторов ФНО α :**
 - при развитии инфузионных реакций на введение инфликсимаба препарат отменить, переключить на другой ингибитор ФНО α в соответствии с показаниями;
 - при развитии системных аллергических реакций на инъекции адалимумаба или этанерцепта препараты отменить, переключить на второй ингибитор ФНО α или абатацепт в соответствии с показаниями;
 - при развитии местных инъекционных реакций терапию продолжить под контролем врача-ревматолога.
- **При появлении в сыворотке крови антинуклеарного фактора и/или антител к ДНК:**
 - ингибитор ФНО α отменить, назначить абатацепт.
- **При развитии туберкулеза на фоне лечения ингибиторами ФНО α :**
 - препараты отменить;
 - наблюдение у фтизиатра;
 - проведение специфической противотуберкулезной химиотерапии;
 - от дальнейшего лечения ингибиторами ФНО α воздержаться;
 - возобновление генно-инженерной биологической терапии в специализированном ревматологическом стационаре, имеющем опыт лечения генно-инженерными биологическими препаратами;
 - ◆ назначение абатацепта под контролем фтизиатра.

3.4. ОБСЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ПОДТВЕРЖДЕННЫМ ДИАГНОЗОМ «ЮВЕНИЛЬНЫЙ АРТИТ» ЗА ВЕСЬ ПЕРИОД ГОСПИТАЛИЗАЦИИ

3.4.1. Пациенты в стадии активной болезни.

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

- Оценка активности суставного синдрома, активности болезни по критериям АКР_{педи}, определение индекса функциональной недостаточности по опроснику СНАQ (см. Приложение 1, 2);
- клинический анализ крови (лейкоцитарная формула (абсолютное число клеток), число эритроцитов, тромбоцитов, СОЭ) 1 раз в 10 дней (при необходимости чаще);
- биохимический анализ крови (активность аминотрансфераз, сывороточная концентрация креатинина, мочевины, билирубина, общего белка, ЛДГ, КФК, калия, натрия, кальция) 1 раз в 10 дней (при необходимости чаще);
- реакция Манту, диаскин-тест, квантифероновый тест (обязательно перед началом лечения любым иммунодепрессантом и /или генно-инженерным биологическим препаратом, а также перед переключением на другой препарат);
- иммунологический анализ крови (сывороточная концентрация СРБ, иммуноглобулинов А, М, G, комплемента, антитела к двуспиральной ДНК, АНФ, РФ, антитела к цитрулинированному пептиду) 2 раза за госпитализацию (при необходимости чаще);
- исследование системы гемостаза (при ювенильном артрите с системным началом) 2 раза за госпитализацию (при необходимости чаще);
- клинический анализ мочи 1 раз в 10 дней;
- эзофагогастродуоденоскопия с биопсией на *Helicobacter pylori* и морфологической диагностикой для исключения эрозивных, язвенных процессов и гастропатий (по показаниям);

- компьютерная томография органов грудной клетки (перед назначением любого иммунодепрессанта и/или генно-инженерного биологического препарата);
- ЭКГ — 1 раз за госпитализацию (при необходимости чаще);
- УЗИ органов брюшной полости, почек, сердца 1 раз за госпитализацию (при необходимости чаще);
- рентгенденситометрия (по показаниям);
- рентгенологическое исследование суставов (по показаниям);
- ультразвуковое исследование суставов (по показаниям);
- консультация офтальмолога (по показаниям);
- консультация ортопеда-травматолога, стоматолога, врача лечебной физкультуры, оториноларинголога, фтизиатра и др. (по показаниям).

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

- Анализ эффективности противоревматической терапии по критериям АКР_{педи} и неактивной болезни по критериям С. Wallace (см. Приложения 1, 2, 3);
- клинический анализ крови (лейкоцитарная формула (абсолютное число клеток), число эритроцитов, тромбоцитов, СОЭ) 1 раз в 14 дней (при необходимости чаще);
- биохимический анализ крови (активность аминотрансфераз, сывороточная концентрация креатинина, мочевины, билирубина, общего белка, ЛДГ, КФК, калия, натрия, кальция) 1 раз в 14 дней (при необходимости чаще);
- иммунологический анализ крови (сывороточная концентрация СРБ, иммуноглобулинов А, М, G, комплемента, антитела к двуспиральной ДНК, АНФ, РФ, антитела к цитрулинированному пептиду) 1 раз за госпитализацию (при необходимости чаще);
- исследование системы гемостаза (при ювенильном артрите с системным началом) 1 раз за госпитализацию (при необходимости чаще);
- клинический анализ мочи 1 раз в 14 дней;
- эзофагогастродуоденоскопия с биопсией на *Helicobacter pylori* и морфологической диагностикой — для исключения эрозивных, язвенных процессов и гастропатий (каждые 6 мес, при необходимости чаще);
- компьютерная томография органов грудной клетки 1 раз за госпитализацию (каждые 6 мес, при необходимости чаще);
- реакция Манту, диаскин-тест, квантифероновый тест (каждые 6 мес);
- ЭКГ — 1 раз за госпитализацию (при необходимости чаще);
- УЗИ органов брюшной полости, почек, сердца 1 раза за госпитализацию (при необходимости чаще);
- рентгенденситометрия 1 раз за госпитализацию (каждые 6 мес, при необходимости чаще);
- рентгенологическое исследование суставов каждые 6 мес (при необходимости чаще);
- ультразвуковое исследование суставов каждые 6 мес (при необходимости чаще);
- консультация офтальмолога 1 раз в 3 мес;
- консультация ортопеда-травматолога, стоматолога, врача лечебной физкультуры, оториноларинголога, фтизиатра и др. (по показаниям).

3.5. НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Режим

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

Диета

У больных с синдромом Кушинга целесообразно ограничить потребление углеводов и жиров. Предпочтительны белковая диета, употребление пищи с повышенным содержанием кальция и витамина D (для профилактики остеопороза).

Лечебная физкультура (ЛФК)

ЛФК — важнейший компонент лечения ювенильного 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. ЛФК проводят в соответствии с индивидуальными возможностями больного.

Ортопедическая коррекция

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

Показания к эндопротезированию тазобедренных суставов у пациентов с ЮА и вторичным коксартрозом

- Перекос таза, влияние на статику позвоночника (сколиоз и кифоз);
- костный и фиброзный анкилоз тазобедренного сустава;
- сужение суставной щели, полная деструкция головки бедренной кости (III-IV рентгенологические стадии);
- выраженный болевой синдром;
- ограничение амплитуды движений;
- сгибательно-приводящие контрактуры;
- нарушение походки;
- вторичное укорочение пораженной нижней конечности.

ГЛАВА 4 ПРОГНОЗ

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

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

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

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

ГЛАВА 5 КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Абатацепт

Больная М.

Возраст: 8 лет.

Диагноз: полиартикулярный вариант ЮА, серонегативный.



Рис. 2. Общий вид больной до лечения абатацептом. Экссудативно-пролиферативные изменения в коленных суставах



Рис. 3. Общий вид больной на фоне лечения абатацептом. Уменьшение экссудативных изменений в суставах



Рис. 4. Припухлость коленных суставов до терапии абатацептом



Рис. 5. Уменьшение припухлости коленных суставов на фоне лечения абатацептом



Рис. 6. Функциональная способность коленных суставов до терапии абатацептом



Рис. 7. Функциональная способность коленных суставов на фоне лечения абатацептом

Длительность болезни — 11 месяцев.

Терапия до назначения абатацепта — НПВП, внутрисуставные пункции с введением ГК, метотрексат (15 мг/м^2 поверхности тела в неделю в течение 9 месяцев) — без эффекта.

Длительность терапии абатацептом — 6 месяцев (рис. 2–7).

Тоцилизумаб

Больная П.

Возраст: 9 лет.

Диагноз: системный вариант ЮА.

Длительность болезни — 7 лет.

Терапия до назначения тоцилизумаба: НПВП, внутрисуставные пункции с введением ГК, пульс-терапия ГК, преднизолон ($1,3 \text{ мг/кг}$ массы тела в сутки — 5 лет), метотрексат (15 мг/м^2 поверхности тела в неделю — 7 лет; пульс-терапия 50 мг/м^2 поверхности тела в неделю — 4 недели) — эффекта не отмечено.

Длительность терапии тоцилизумабом — 12 недель (рис. 8–21).



Рис. 8. Общий вид больной до лечения тоцилизумабом. Экссудативно-пролиферативные изменения в коленных и голеностопных суставах

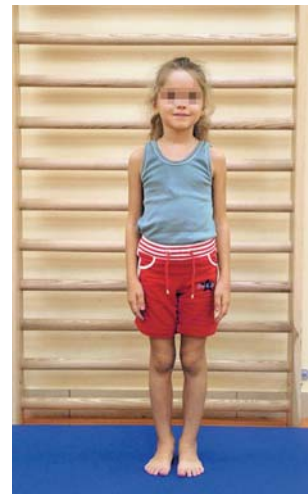


Рис. 9. Общий вид больной на фоне лечения тоцилизумабом. Уменьшение экссудативных изменений в суставах



Рис. 10. Припухлость коленных суставов до терапии тоцилизумабом



Рис. 11. Уменьшение припухлости коленных суставов на фоне лечения тоцилизумабом



Рис. 12. Функциональная способность коленных суставов до терапии тоцилизумабом



Рис. 13. Функциональная способность коленных суставов на фоне лечения тоцилизумабом



Рис. 14. Функциональная способность лучезапястных суставов до терапии тоцилизумабом



Рис. 15. Функциональная способность лучезапястных суставов на фоне лечения тоцилизумабом



Рис. 16. Функциональная способность локтевых суставов до терапии тоцилизумабом



Рис. 17. Функциональная способность локтевых суставов на фоне лечения тоцилизумабом



Рис. 18. Припухлость суставов кистей до терапии тоцилизумабом



Рис. 19. Отсутствие припухлости суставов кистей на фоне лечения тоцилизумабом



Рис. 20. Функциональная способность суставов кистей до терапии тоцилизумабом



Рис. 21. Функциональная способность суставов кистей на фоне терапии тоцилизумабом

Адалимумаб

Больная Д.

Возраст: 4 года.

Диагноз: полиартикулярный вариант ЮА, серонегативный, с поражением глаз.

Длительность болезни — 6 месяцев.

Терапия до назначения адалимумаба — НПВП, внутрисуставные пункции с введением ГК, сульфасалазин (35 мг/кг массы тела в сутки — 3 месяца) — без эффекта.

Терапия увеита до назначения адалимумаба — ГК и НПВП в каплях — без эффекта.

Длительность терапии адалимумабом — 8 недель (рис. 22–31).



Рис. 22. Общий вид больной до лечения адалимумабом. Экссудативно-пролиферативные изменения в коленных и голеностопных суставах



Рис. 23. Общий вид больной на фоне лечения адалимумабом. Отсутствие экссудативных изменений в суставах



Рис. 24. Функциональная способность коленных суставов до терапии адалимумабом



Рис. 25. Функциональная способность коленных суставов на фоне лечения адалимумабом

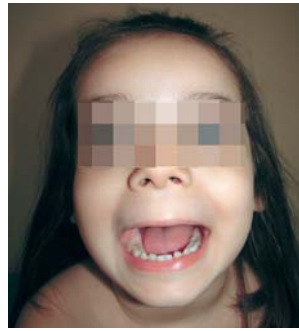


Рис. 26. Функциональная способность височно-нижнечелюстных суставов до терапии адалимумабом



Рис. 27. Функциональная способность височно-нижнечелюстных суставов на фоне лечения адалимумабом



Рис. 28. Функциональная способность суставов кистей до терапии адалимумабом



Рис. 29. Функциональная способность суставов кистей на фоне терапии адалимумабом



Рис. 30. Множественные преципитаты радужной оболочки правого глаза до терапии адалимумабом



Рис. 31. Отсутствие преципитатов радужной оболочки на фоне лечения адалимумабом

Этанерцепт

Больная Ч.

Возраст: 6 лет.

Диагноз: полиартикулярный вариант ЮА, серонегативный.

Длительность болезни — 3 года 4 месяца.

Терапия до назначения этанерцепта — НПВП, внутрисуставные пункции с введением ГК, пульс-терапия ГК, преднизолон (0,5 мг/кг массы тела в сутки — 2,5 года), циклоспорин А (3 мг/кг массы тела в сутки — 2 года), метотрексат (15 мг/м² поверхности тела в неделю — 2,5 года) — без эффекта.

Пульс-терапия метотрексатом в дозе 50 мг/м² поверхности тела в неделю в течение 8 недель с назначением на 5-й неделе циклоспорина А (4,5 мг/кг массы тела в сутки) — с удовлетворительным эффектом. Потеря эффективности после 3 месяцев комбинированной иммуносупрессивной терапии метотрексатом (25 мг/м² поверхности тела в неделю) и циклоспорином А (4,5 мг/кг массы тела в сутки).

Терапия инфликсимабом (8,8 мг/кг массы тела на введение — 1,5 месяца) — без эффекта.

Длительность терапии этанерцептом — 12 недель (рис. 32–45).



Рис. 32. Общий вид больной до лечения этанерцептом. Экссудативно-пролиферативные изменения в коленных суставах



Рис. 33. Общий вид больной после курса лечения этанерцептом. Уменьшение экссудативных изменений в суставах



Рис. 34. Припухлость коленных суставов до терапии этанерцептом



Рис. 35. Уменьшение припухлости коленных суставов на фоне лечения этанерцептом



Рис. 36. Функциональная способность коленных суставов до терапии этанерцептом



Рис. 37. Функциональная способность коленных суставов на фоне лечения этанерцептом



Рис. 38. Функциональная способность лучезапястных суставов до терапии этанерцептом



Рис. 39. Функциональная способность лучезапястных суставов на фоне лечения этанерцептом



Рис. 40. Функциональная способность локтевых и лучезапястных суставов до терапии этанерцептом



Рис. 41. Функциональная способность локтевых и лучезапястных суставов на фоне лечения этанерцептом



Рис. 42. Припухлость суставов кистей до терапии этанерцептом



Рис. 43. Уменьшение припухлости суставов кистей на фоне лечения этанерцептом



Рис. 44. Функциональная способность суставов кистей до терапии этанерцептом



Рис. 45. Функциональная способность суставов кистей на фоне терапии этанерцептом

Ритуксимаб

Больная К.

Возраст: 5 лет.

Диагноз: ЮА, системный вариант.

Длительность болезни — 2 года.

Терапия до назначения ритуксимаба — НПВП, пульс-терапия ГК, внутрисуставные инъекции с введением ГК, метотрексат (15 мг/м² поверхности тела в неделю — 20 месяцев; пульс-терапия 50 мг/м² поверхности тела, в неделю — 8 недель), циклоспорин (4,2 мг/кг массы тела в сутки — 2 года), инфликсимаб (6,6 мг/кг на введение, 3 введения) — без эффекта.

Длительность терапии ритуксимабом — 22 нед (рис. 46–53).



Рис. 46. Общий вид больной до лечения ритуксимабом. Экссудативные изменения в коленных голеностопных суставах, вальгусная деформация голеней, синдром Кушинга



Рис. 47. Общий вид больной на фоне лечения ритуксимабом. Отсутствие экссудативных изменений в суставах. Синдром Кушинга и вальгусная деформация голеней не определяются



Рис. 48. Функциональная способность шейного отдела позвоночника до лечения ритуксимабом



Рис. 49. Функциональная способность шейного отдела позвоночника на фоне лечения ритуксимабом



Рис. 50. Функциональная способность лучезапястных суставов до лечения ритуксимабом



Рис. 51. Функциональная способность лучезапястных суставов на фоне лечения ритуксимабом



Рис. 52. Функциональная способность в межфаланговых суставах пальцев кистей до лечения ритуксимабом



Рис. 53. Функциональная способность в межфаланговых суставах пальцев кистей на фоне лечения ритуксимабом

Метотрексат

Больной К.

Возраст: 4 года.

Диагноз: пауциартикулярный ювенильный артрит.

Длительность болезни — 6 месяцев.

Терапия до назначения метотрексата — НПВП, внутрисуставные пункции с введением ГК — без эффекта.

Длительность терапии метотрексатом (15 мг/м^2 поверхности тела в неделю) — 6 месяцев (рис. 54–61).



Рис. 54. Общий вид больного до лечения метотрексатом



Рис. 55. Экссудативно-пролиферативные изменения и функциональная способность правого коленного сустава до терапии метотрексатом



Рис. 56. Функциональная способность в правом коленном суставе до терапии метотрексатом

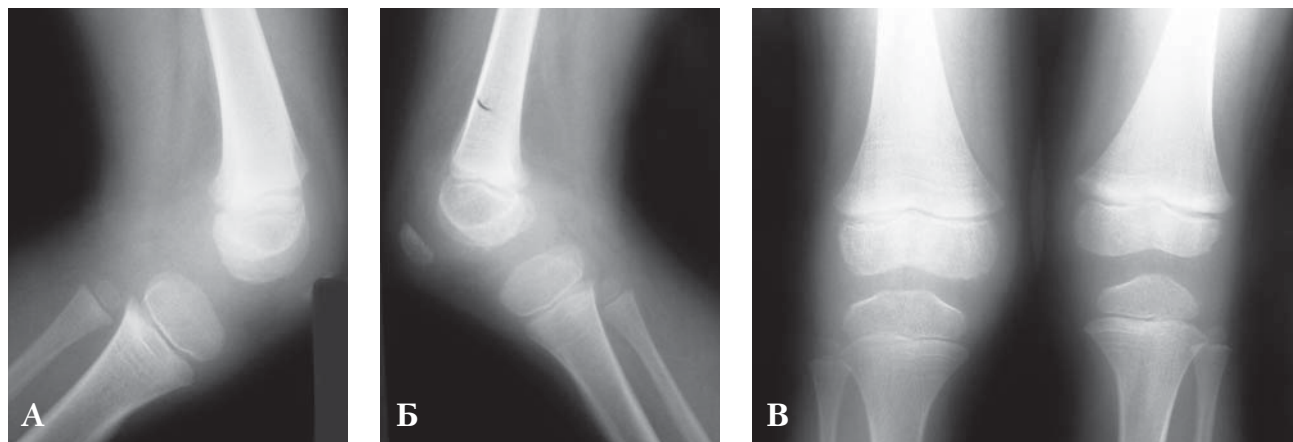


Рис. 57 (А–В). Функциональная способность локтевых суставов до терапии инфликсимабом



Рис. 58. Общий вид больного на фоне лечения метотрексатом



Рис. 59. Функциональная способность в правом коленном суставе на фоне лечения метотрексатом



Рис. 60. Функциональная способность в правом коленном суставе на фоне лечения метотрексатом

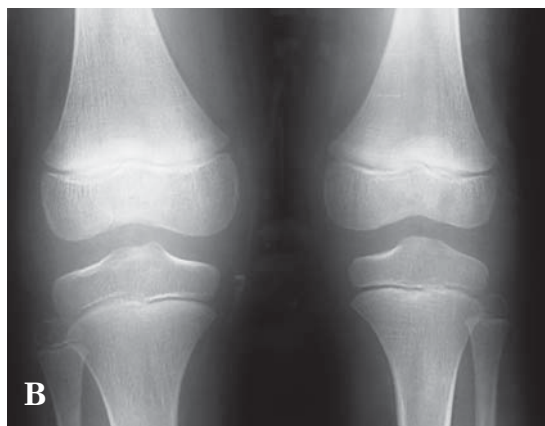


Рис. 61 (А–В). Рентгенография коленных суставов в прямой и боковой проекциях на фоне лечения метотрексатом

ГЛАВА 6

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЮВЕНИЛЬНОГО АРТРИТА У ДЕТЕЙ

Существует широкий спектр препаратов, которые применяются для лечения ювенильного артрита (ЮА). Согласно классификации, принятой на V заседании Международной лиги по борьбе с ревматизмом ВОЗ в 1993 г., противоревматические лекарственные средства подразделяются на препараты, модифицирующие симптомы заболевания, модифицирующие течение заболевания и препараты, контролируемые течение заболевания.

I. Модифицирующие симптомы противоревматические препараты

- Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП);
- кортикостероиды.

II. Модифицирующие болезнь противоревматические препараты

Нецитотоксические:

- сульфасалазин;
- циклоспорин;
- лефлуномид.

Цитотоксические:

- метотрексат (МТ).

Биологические агенты.

6.1. НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Противовоспалительные препараты — группа лекарственных средств, применяемых для лечения заболеваний, сопровождающихся воспалительным процессом. НПВП являются производными слабых органических кислот и оказывают сходные фармакологические эффекты — противовоспалительный, анальгезирующий, жаропонижающий, антитромботический. НПВП относятся к числу наиболее важных «симптоматических» средств, применяемых для лечения ревматических болезней. В настоящее время в класс традиционных НПВП входит около 20 лекарственных препаратов, которые по химической структуре подразделяются на следующие группы: производные салициловой, индоловой, гетероакрилукусной, пропионовой, эноликоковой и других кислот. К сожалению, «химическая» классификация мало полезна для прогнозирования клинической эффективности и токсичности того или иного препарата. Особенно большое значение имеет характер влияния НПВП на изоформы фермента циклооксигеназы (ЦОГ), которые обозначаются как ЦОГ-1 и ЦОГ-2.

Классификация НПВП по взаимодействию с циклооксигеназой

- Селективные ингибиторы ЦОГ-1 (ацетилсалициловая кислота).
- Неселективные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2 (большинство НПВП: диклофенак натрий, индометацин, напроксен, пироксикам, ибупрофен, флугалин и др.).
- Преимущественные ингибиторы ЦОГ-2 (мелоксикам, намубетон, нимесулид).
- Специфические ингибиторы ЦОГ-2 (целекоксиб).

В настоящее время в детской практике используются такие препараты, как диклофенак, индометацин, ибупрофен, мелоксикам, напроксен, пироксикам, нимесулид.

Фармакологические эффекты и механизмы действия НПВП. Эффекты НПВП объясняются их тормозящим влиянием на образование биологически активных веществ — простагландинов (ПГ), простаглицлина и тромбоксана. ПГ играют не только центральную роль в развитии воспаления, но и оказывают важное влияние на течение различных физиологических процессов. У человека они принимают участие в таких реакциях, как свертывание крови, метаболизм кости, рост и развитие нервов, заживление ран, функционирование почек, поддержание уровня микроциркуляции и тонуса сосудов, иммунные реакции и другие. ПГ представляют собой производные арахидоновой кислоты и являются высокоактивными биологическими агентами. Этап превращения арахидоновой кислоты происходит под действием фермента циклооксигеназы (ЦОГ). В организме человека существуют 2 изоформы ЦОГ — ЦОГ-1 и ЦОГ-2. ЦОГ-1 постоянно присутствует в организме и относится к категории структурных ферментов, регулирующих физиологические эффекты простагландинов (ПГ). Напротив, ЦОГ-2 в норме в большинстве тканей не обнаруживается и ее уровень существенно увеличивается при развитии воспаления. Ингибирование ЦОГ-2 рассматривается как один из важных механизмов противовоспалительной активности НПВП, а ЦОГ-1 — развития побочных эффектов.

Противовоспалительный эффект. НПВП существенно влияют на тонус микрососудов, уровень кровотока в них и проницаемость их стенок, подавляя экссудацию. Наиболее мощные препараты этой группы (диклофенак, индометацин) модифицируют также пролиферацию, тормозя синтез коллагена и связанное с этим склерозирование. По противовоспалительной активности все НПВП уступают глюкокортикоидам, которые ингибируют фермент фосфолипазу А₂, тормозят метаболизм фосфолипидов, нарушают образование ПГ и лейкотриенов, являющихся важнейшими медиаторами воспаления.

Аналгезирующий эффект НПВП в большей степени проявляется при болях слабой и средней интенсивности, которые локализуются в мышцах, суставах, сухожилиях и нервных стволах.

Жаропонижающий эффект НПВП оказывают только при лихорадке, не влияя на температуру тела в норме.

Антиагрегационный эффект НПВП связан главным образом с ингибированием ЦОГ-1, в результате чего в тромбоцитах подавляется синтез эндогенного тромбоксана. Наиболее сильной и длительной антиагрегационной активностью обладает ацетилсалициловая кислота, которая необратимо подавляет способность тромбоцита к агрегации в течение всей продолжительности его жизни. Антиагрегационный эффект других НПВП слабее и обратим. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 такого действия не оказывают.

Общие фармакокинетические свойства НПВП

Все НПВП хорошо всасываются в желудочно-кишечном тракте. Практически полностью связываются с альбумином плазмы, вытесняя при этом некоторые другие лекарственные вещества. Большинство НПВП хорошо проникают в синовиальную оболочку суставов. Метаболизируются НПВП в печени, выделяются через почки.

Клинически значимые лекарственные взаимодействия

При одновременном применении НПВП:

- с другими НПВП — увеличивается риск развития эрозивных и язвенных поражений ЖКТ;
- с непрямыми антикоагулянтами, тиклопидином, гепарином, тромболитиками — повышается риск развития кровотечений;
- с метотрексатом — усиливается миелодепрессивное действие (необходим мониторинг форменных элементов крови);
- с антигипертензивными препаратами (β-адреноблокаторами, ингибиторами АПФ, вазодилататорами) возможно снижение их эффективности;
- с циклоспорином — возможно усиление нефротоксического эффекта;
- с дигоксином, препаратами лития — повышается их концентрация в крови.

Наиболее характерные побочные эффекты НПВП. НПВП-гастропатия — нарушение пищеварения, гастроэзофагеальный рефлюкс, эрозии верхних отделов ЖКТ, гастрит, эрозивные и язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки, тонкой и толстой кишки, геморрагии,

кровотечения, перфорации язв желудка и кишечника. Поражение печени — повышение активности трансаминаз и других ферментов. В тяжелых случаях возможно развитие желтухи, гепатита. Поражение почек: интерстициальный нефрит — «анальгетическая нефропатия». Задержка жидкости в организме, отеки, повышение артериального давления. Со стороны ЦНС: головная боль, головокружение. Со стороны системы кроветворения — развитие апластической анемии и агранулоцитоза. Со стороны свертывающей системы — торможение агрегации тромбоцитов и умеренный антикоагулянтный эффект, могут развиваться кровотечения, чаще из органов ЖКТ. Реакции гиперчувствительности — сыпь, отек Квинке, анафилактический шок, синдромы Лайелла и Стивенса—Джонсона, бронхоспазм.

Правила применения НПВП. При использовании НПВП в ревматологии нужно учитывать, что развитие противовоспалительного эффекта отстает по времени от анальгезирующего. Обезболивание происходит уже в первые часы после приема, в то время как противовоспалительный эффект проявляется только на 10–14-й день регулярного приема НПВП.

При длительном курсовом приеме НПВП принимают после еды. Для получения быстрого анальгезирующего и жаропонижающего эффектов НПВП назначают за 30 мин до еды или через 2 ч после нее, запивая 1/2–1 стаканом воды. После приема НПВП в течение 15 минут желательно не ложиться в целях профилактики эзофагита. Время приема препарата может определяться также временем максимально выраженной симптоматики, с учетом хронофармакологии препаратов. Это позволяет достичь большего эффекта при меньшей суточной дозе. При утренней скованности целесообразны как можно более ранний прием быстро всасывающихся НПВП или назначение на ночь длительно действующих препаратов.

Монотерапия НПВП — не более 6–12 нед, до постановки достоверного диагноза. После этого НПВП следует обязательно сочетать с иммуносупрессивными препаратами. Во избежание развития побочных реакций при сочетанном приеме НПВП с иммунодепрессантами дозу НПВП снижают в 2 раза.

Прием всех НПВП длительный, иногда многолетний. При отсутствии побочных проявлений и эффективности иммунодепрессантов НПВП можно отменить. С целью уменьшения побочных эффектов целесообразно применение селективных ингибиторов ЦОГ-2 (нимесулид — детям старше 2 лет, мелоксикам — детям старше 15 лет). Детям старше 5 лет в качестве лекарственных средств первой линии показаны диклофенак и напроксен.

Основные показания для применения НПВП: суставной синдром (ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, подагра), дегенеративные и хронические воспалительные заболевания опорно-двигательного аппарата (остеохондроз, остеоартроз, периартропатии), посттравматическое воспаление мягких тканей и опорно-двигательного аппарата (растяжения, ушибы), боли в позвоночнике, невралгии, миалгии, артралгии, болевой синдром и воспаление после операций и травм, болевой синдром при подагре.

Основные противопоказания для применения НПВП: гиперчувствительность, аллергические реакции на НПВП, эрозивные и язвенные поражения ЖКТ, кровотечение, тромбоцитопения, гипокоагуляция, тяжелая почечная недостаточность, врожденные пороки сердца, проктит (применение суппозиторий), беременность (тератогенный эффект).

С осторожностью применяют при заболеваниях печени, почек, ЖКТ в анамнезе, диспепсических явлениях, бронхиальной астме, артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, сразу после серьезных хирургических вмешательств, а также у пациентов пожилого возраста. В процессе лечения необходим систематический контроль функции печени и почек, картины периферической крови. Не рекомендуется ректальное применение у пациентов с заболеваниями аноректальной области или аноректальными кровотечениями в анамнезе. Наружно следует применять только на неповрежденных участках кожи.

НПВП могут провоцировать развитие ДВС-синдрома или синдрома активации макрофагов, поэтому их нужно с осторожностью применять во время обострений системных проявлений ювенильного артрита.

ДИКЛОФЕНАК*

Разрешен к применению у детей с возраста 6 лет. По активности превосходит напроксен. При местном применении в офтальмологии уменьшает отек и боль при воспалительных процессах неинфекционной этиологии.

Режим дозирования:

- только таблетки обычной продолжительности действия по 25 мг; суточная доза — 2–3 мг/кг;

При острых состояниях, для купирования обострения хронического заболевания — внутримышечно (однократное введение). Инъекционный раствор вводить глубоко внутримышечно до 7 дней.

Ректально — 50 мг 2 раза в сутки или 100 мг 1 раз в сутки. При ювенильном артрите использование ректальных свечей в суточной дозе до 3 мг/кг.

Наружно: мазь — 2–4 г 2–3 раза в сутки, гель — 2–4 г 3–4 раза в сутки. Максимальная суточная доза — 8 г. Курс лечения — 7–14 дней.

Формы выпуска

- Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой — 12,5; 25; 50; 75 и 100 мг.
- Таблетки, покрытые сахарной оболочкой — 25; 50; 75 и 100 мг.
- Таблетки ретард — 100 мг.
- Таблетки пролонгированного действия — 75 и 150 мг.
- Раствор для инъекций — 75 мг/3 мл.
- Суппозитории — 25; 50 и 100 мг.
- Гель для наружного применения 1% (тубы) — 15; 20; 25; 30; 40; 50 и 100 г.
- Гель для наружного применения 5% (тубы алюминиевые) — 50 и 100 г.
- Мазь 1%, 2% (тубы алюминиевые) — 20; 30; 40 и 50 г.
- Капли глазные 0,1% (флаконы с капельницей пластиковые) — 5 мл.

ИБУПРОФЕН

Обладает выраженным жаропонижающим, анальгетическим эффектом. Разрешено применение препарата детям с 6-месячного возраста.

Режим дозирования:

- детям (не рекомендуется для детей массой тела менее 7 кг) — 20–40 мг/кг в день в 3–4 приема. Режим дозирования может быть также следующим: в возрасте 1–2 года — 50 мг 3–4 раза в сут; в возрасте 3–7 лет — 100 мг 3–4 раза в сут; в возрасте 8–12 лет — 200 мг 3–4 раза в сут;
- взрослым назначают по 1,2–1,8 г в сут в 3–4 приема, увеличивая при необходимости дозу до максимальной 2,4 г в сут (3,2 г в сут при воспалительных заболеваниях); для поддержания эффекта может быть достаточной доза 0,6–1,2 г в сут.

Формы выпуска

- Таблетки — 200, 400 и 600 мг.
- Драже — 200 мг.
- Таблетки, покрытые оболочкой, — 200 и 400 мг.
- Таблетки шипучие — 200 мг.
- Таблетки для рассасывания — 200 мг.
- Таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой — 300 и 800 мг.
- Суспензия для приема внутрь 100 мг/5 мл — 50; 60; 100; 120 и 150 мл.
- Гель для наружного применения 5% — 20; 50 и 100 г.
- Крем для наружного применения 5% — 20; 30; 50 и 100 г.

* Детям младше 6 лет. Назначение по жизненным показаниям — с разрешения локального этического комитета медицинской организации, при наличии информированного согласия родителей и ребенка в возрасте старше 14 лет.

НАПРОКСЕН*

Обладает в большей степени анальгезирующим эффектом. Назначается детям в возрасте старше 12 лет.

Режим дозирования :

- детям внутрь — 15–20 мг/кг в сутки в 2 приема (максимальная суточная доза — 750 мг).

Формы выпуска

- Таблетки — 275 мг.

ПИРОКСИКАМ*

Разрешен к применению у детей с возраста 15 лет.

Режим дозирования:

- детям внутрь — 0,3–0,6 мг/кг в сут в 1–2 приема (максимальная суточная доза — 20 мг/сут).

Формы выпуска

- Капсулы — 10 и 20 мг.

НИМЕСУЛИД*

Относится к селективным ингибиторам ЦОГ-2. Разрешен к применению у детей с возраста 2 года.

Режим дозирования:

- детям — 5 мг/кг в сут в 2–3 приема;

Формы выпуска

- Таблетки 100 мг.
- Таблетки диспергируемые 50 мг.
- Суспензия для приема внутрь 50 мг/5 мл.

МЕЛОКСИКАМ*

Селективный ингибитор ЦОГ-2. Разрешен к применению у детей с диагнозом: «Ювенильный артрит» с возраста 2 года.

Режим дозирования:

- внутрь — 0,15–0,2 мг/кг в сут в 1–2 приема.

Формы выпуска

- Таблетки — 7,5 и 15 мг.
- Суспензия — 7,5 мг в 5 мл; 100 мл.
- Гель для наружного применения — 10 мг/1 г; туба 20 г.

* Детям младше зарегистрированного возраста назначение по жизненным показаниям — с разрешения локального этического комитета медицинской организации, при наличии информированного согласия родителей и ребенка в возрасте старше 14 лет.

6.2. ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ

Глюкокортикоиды (ГК) — группа лекарственных средств, представляющих собой естественные и синтетические гормоны коркового вещества надпочечников.

Фармакологические эффекты и механизм действия. ГК оказывают противовоспалительное, иммунодепрессивное, противоаллергическое, десенсибилизирующее и противошоковое действие. Эффект при применении связан со следующими механизмами: угнетение выработки антител; снижение порозности капилляров и уменьшение геморрагических явлений; подавление секреции альдостерона и возможное увеличение диуреза. Механизм действия преднизолона многогранен: он повышает фибринолитическую активность, активизирует кининовую систему, подавляет секрецию альдостерона, улучшает внутривисцеральную гемодинамику, подавляет активность аутоиммунного процесса, нормализует проницаемость мембран, подавляет воспалительные реакции. Иммуносупрессивное действие связано с влиянием на Т лимфоциты, ответственные за клеточные и гуморальные иммунные реакции. ГК снижают поступление мононуклеарных лейкоцитов в клубочки и продукцию ими интерлейкина (ИЛ) 1, а также снимают ингибирующее действие ИЛ 1 на фибробласты.

Они купируют островоспалительные изменения в суставах, контролируют активность системных проявлений. Однако несмотря на быстроту наступления терапевтического эффекта, в большинстве исследований у детей показано, что ГК для перорального приема контролируют лишь симптомы заболевания, но не предотвращают прогрессирование костно-хрящевой деструкции и инвалидизации пациентов.

Противовоспалительное действие преднизолона в дозе 5 мг эквивалентно действию метилпреднизолона в дозе 4 мг, триамцинолона — 4 мг, дексаметазона — 0,75 мг, бетаметазона — 0,6 мг и гидрокортизона — 20 мг.

Фармакокинетические свойства. При приеме внутрь ГК хорошо всасываются из ЖКТ. Максимальная концентрация в плазме отмечается через 90 мин. В плазме большая часть ГК связывается с транскортином (кортизолсвязывающий глобулин). Метаболизируются преимущественно в печени. Период полувыведения составляет около 200 мин. Выводятся почками в неизменном виде (20%).

Лекарственные взаимодействия. При одновременном применении ГК могут уменьшать действие салицилатов. При совместном применении эффект ГК может уменьшаться под влиянием фенитоина, барбитуратов. Для снижения риска внезапной смерти пульс-терапию ГК не следует назначать вместе с мочегонными препаратами, способными индуцировать электролитные нарушения. При одновременном применении ГК с НПВП повышается риск возникновения эрозивных и язвенных поражений и кровотечений из ЖКТ.

Побочные эффекты: нарушения со стороны ЖКТ, включая диспепсию, пептические язвы (с перфорацией), вздутие живота, острый панкреатит, изъязвление и кандидоз пищевода; со стороны костно-мышечной системы — проксимальная миопатия, остеопороз, переломы позвоночника и длинных трубчатых костей, аваскулярный остеонекроз, разрывы сухожилий; эндокринные нарушения — подавление функции надпочечников, задержка роста, нерегулярные менструации и аменорея, синдром Кушинга, гирсутизм, увеличение массы тела, отрицательный баланс азота и кальция, повышение аппетита, повышение восприимчивости к инфекциям и тяжелое течение инфекционных процессов; психические нарушения — эйфория, психическая зависимость, депрессия, бессонница, повышение внутричерепного давления с отеком диска зрительного нерва у детей (обычно после отмены), психозы и утяжеление течения шизофрении и эпилепсии; со стороны глаз — глаукома, отек диска зрительного нерва, задняя субкапсулярная катаракта, истончение роговицы или склеры и обострение глазных вирусных или грибковых заболеваний; также нарушение заживления ран, атрофия кожи, кровоподтеки, стрии, телеангиэктазии, акне, после недавнего инфаркта миокарда — разрыв сердца, нарушения водно-электролитного баланса, лейкоцитоз, реакции гиперчувствительности (включая анафилаксию), тромбоэмболии, тошнота, недомогание, икота. При длительном применении глюкокортикоидов развивается гормонозависимость, которая проявляется надпочечниковой недостаточностью в ответ на снижение дозы ГК и отмену препарата. Надпочечниковая недостаточность может проявляться лихорадкой, снижением артериального

давления, брадикардией, артралгиями, миалгиями, заторможенностью, слабостью, тошнотой, рвотой, депрессией, что является следствием подавления активности системы гипоталамус–гипофиз–кора надпочечников экзогенными ГК.

Показания

Ювенильный артрит (ЮА)

ГК должны применяться только в сочетании с иммуносупрессивными препаратами.

- Локальное введение ГК — при экссудативных изменениях в суставах
 - в США и странах Евросоюза для внутрисуставного введения рекомендован триамцинолон гексацетонид не чаще 1 раза в 4 мес. Препараты бетаметазона и метилпреднизолона в США и странах ЕЭС для внутрисуставного введения не применяются вследствие быстрого развития гормонозависимости и классических побочных эффектов глюкокортикоидных гормонов;
 - в Российской Федерации триамцинолона гексацетонид не зарегистрирован;
 - от введения бетаметазона целесообразно воздержаться. Введение показано в случае очень выраженного болевого синдрома не чаще 1 раза в 6 мес (в связи с длительным подавляющим воздействием бетаметазона на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему).
- ГК для орального приема показаны при системных вариантах заболевания в случае неэффективности других методов лечения (иммуносупрессивных препаратов, внутрисуставного и внутривенного введения ГК). Нецелесообразно применение ГК для перорального приема в качестве препаратов первого ряда для лечения больных с системными и особенно суставными вариантами ЮА.
- Пульс-терапия ГК (быстрое, в течение 40–60 минут внутривенное введение больших доз ГК 1 раз в сутки) показана при жизненно опасных системных проявлениях ЮА (кардит, пневмонит, васкулит, полисерозит), осложнениях (сердечно-легочная недостаточность, синдром активации макрофагов), проявлениях синдрома отмены у детей, длительно получавших ГК для перорального приема, при неэффективности других методов лечения.

Противопоказания: системные инфекции (если состояние не представляет угрозы для жизни и не назначена специфическая антимикробная терапия); следует избегать назначения живых вакцин тем, кто получает иммунодепрессивные дозы (снижен ответ сывороточных антител).

ПРЕДНИЗОЛОН

Режим дозирования. При ЮА в случае назначения преднизолона внутрь начальная доза не должна превышать 0,5 мг/кг в сутки, суточная доза — не более 20 мг, поддерживающая — 0,2–0,3 мг/кг в сут. Длительность лечения максимальной дозой должна составлять 1–2 месяца. В дальнейшем дозу преднизолона необходимо постепенно снизить до поддерживающей с последующей отменой препарата.

Для минимизации побочных эффектов большую часть суточной дозы преднизолона следует принимать утром — в 6 ч утра, оставшуюся дозу принимают в 1–2 приема. В утренние часы (до 12 часов) ребенок должен получить 2/3 всей суточной дозы.

Пациентам с ЮА нецелесообразно назначать преднизолон по альтернирующей схеме, так как при этом необходимый терапевтический эффект не достигается и, кроме того, больные плохо себя чувствуют в дни, когда не получают преднизолон.

Преднизолон назначают обязательно с адекватной дозой метотрексата и (или) циклоспорина.

Тактика снижения дозы пероральных ГК у больных ЮА

Скорость снижения дозы ГК должна зависеть от исходной суточной дозы:

- до 15 мг — снижать по 1,25 мг 1 раз в 3–4 дня;
- с 15 до 10 мг — снижать по 1,25 мг 1 раз в 5–7 дней;
- с 10 мг до 5 мг — альтернирующее снижение. По четным дням ребенок принимает преднизолон в исходной дозе, по нечетным — на 1/8 таблетки меньше. Такой режим приема сохраняется в течение 7–10 дней. При отсутствии синдрома отмены 1/8 таблетки можно отменить. В течение следующих 7–10 дней ребенок принимает постоянную (после отмены 1/8 таблетки) дозу преднизолона;

- с 5 мг и до полной отмены — альтернирующее снижение. По четным дням ребенок принимает преднизолон в исходной дозе, по нечетным — на 1/8 таблетки меньше. Такой режим приема сохраняется в течение 14 дней. При отсутствии синдрома отмены 1/8 таблетки можно отменить. В течение следующих 4 недель ребенок принимает постоянную дозу преднизолона.

Снижение дозы и отмена преднизолона, как правило, сопровождаются развитием синдрома отмены, особенно у больных ЮА, получавших его длительно. Синдром отмены проявляется миалгией, артралгией, мышечной дрожью, лихорадкой, тошнотой, рвотой, депрессией.

С целью заместительной терапии при синдроме отмены может применяться внутривенное введение метилпреднизолона в дозе 5 мг/кг.

Противопоказана отмена преднизолона в течение 2–4 месяцев, если он был назначен в дозе 1,0 мг/кг и выше, у больных с ЮА с системным началом после достижения терапевтического эффекта. Дозу ГК можно начинать медленно снижать только на фоне устранения системных проявлений и сохранения клинически значимого эффекта терапии иммунодепрессантами в течение не менее 1 месяца.

Длительный прием ГК даже в низких дозах у детей с ЮА вызывает развитие серьезных (чаще обратимых, а в ряде случаев — необратимых) последствий. Чем дольше пациенты принимают ГК, тем больше выражены у них побочные эффекты.

Нежелательные явления

- Низкорослость. Не рекомендуется назначать ГК детям с ЮА до 5 лет (особенно до 3 лет), а также в препубертатном возрасте. Применение ГК может привести к полной остановке роста и подавлению пубертатного ростового скачка. Дети с полиартикулярной формой ЮА имеют большую предрасположенность к развитию низкорослости.
- Отставание в половом развитии.
- Артериальная гипертензия (повышение систолического или систолического и диастолического давления).
- Стероидный остеопороз. Развивается у всех больных, длительно лечившихся преднизолоном. Наиболее быстрая потеря костной массы на фоне лечения ГК развивается первые 6–12 месяцев от начала лечения, поэтому профилактику ГК-индуцированного остеопороза следует начинать как можно раньше. Наиболее выражены изменения в грудном и поясничном отделах позвоночника. Проявляется снижением высоты тел позвонков, компрессионными переломами. Сопровождается симптомами сдавления корешков спинного мозга.
- Ожирение. Имеет характерные черты — лунообразное лицо, отложение жира на шее, груди, животе, стероидный «горб», атрофия мышц рук и ног.
- Диспропорциональное физическое развитие.
- Эрозивные и язвенные процессы в верхних отделах ЖКТ.
- Стероидная миопатия.
- Заднекапсулярная катаракта.
- Кожные изменения (гипертрихоз, гнойная инфекция и травматизация кожи, стрии, грубые рубцы, ухудшение заживления ран, стероидные угри на лице и туловище).
- Развитие гормонорезистентности:
 - непрерывные рецидивы заболевания при лечении поддерживающими дозами ГК.
- Развитие гормонозависимости:
 - обострение заболевания на фоне отмены ГК;
 - синдром отмены.

Формы выпуска

- Таблетки — 5 и 25 мг.
- Раствор для внутривенного и внутримышечного введения 15 и 30 мг/мл, ампула 1 мл
- Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 25 мг.

МЕТИЛПРЕДНИЗОЛОН

Метилпреднизолон обладает большей глюкокортикоидной активностью по сравнению с преднизолоном и минимальным минералокортикоидным воздействием, реже вызывает нежелательные реакции, в связи с чем его назначение может быть предпочтительным для больных.

Режим дозирования: метилпреднизолон для перорального приема назначают по тем же принципам, что и преднизолон, из расчета 4 мг метилпреднизолона = 5 мг преднизолона. Пульс-терапия проводится метилпреднизолоном для внутривенного введения.

- Доза метилпреднизолона составляет 15–30 мг/кг на введение (не более 500 мг).
- Метилпреднизолон растворяют в 200 мл 5% раствора глюкозы или 0,9% раствора натрия хлорида.
- Продолжительность введения — 30–40 мин.
- Препарат вводят 1 раз в сутки в утренние часы.
- Пульс-терапия ГК проводится в течение 3–5 дней подряд.

При ЮА пульс-терапия метилпреднизолоном осуществляется в дозе 15–30 мг/кг на введение (не более 500 мг на введение) в течение 3–5 дней. При неэффективности необходимо увеличить длительность проведения пульс-терапии или повторить курс пульс-терапии ГК.

Во избежание побочных эффектов длительность инфузии должна составлять 40–60 мин.

Внутривенное введение метилпреднизолона в дозе 5–10 мг/кг эффективно как заместительная терапия у больных, получающих или получавших оральные ГК, с тяжелым синдромом отмены, проявляющимся рвотой, заторможенностью, снижением АД, фебрильной или гектической температурой. Пульс-терапия метилпреднизолоном уменьшает проявления и полностью купирует синдром отмены в течение 1–2 часов.

Длительное неоправданное применение внутривенно глюкокортикоидов вызывает ряд тяжелых нежелательных явлений:

- стойкая артериальная гипертензия;
- тяжелый стероидный остеопороз. Наиболее выражен в грудном и поясничном отделах позвоночника. Проявляется снижением высоты тел позвонков, компрессионными переломами. Сопровождается симптомами сдавления корешков спинного мозга;
- ожирение. Имеет характерные черты — лунообразное лицо, отложение жира на шее, груди, животе, стероидный «горб», атрофия мышц рук и ног;
- эрозивные и язвенные процессы в верхних отделах ЖКТ;
- стероидная миопатия;
- заднекапсульная катаракта;
- кожные изменения (гипертрихоз, гнойная инфекция кожи, стрии, травматизация кожи, грубые рубцы, ухудшение заживления ран, стероидные угри на лице и туловище).

Суспензия-депо может применяться внутримышечно в дозе 40–120 мг (1–3 мл) в качестве заместительной терапии у больных с нетяжелым синдромом отмены, проявляющимся артралгиями, миалгиями, слабостью, тошнотой, депрессией, субфебрильной температурой.

Формы выпуска

- Таблетки 4 мг — 30 шт.
- Таблетки 16 мг — 50 шт.
- Таблетки 32 мг — 20 шт.
- Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 250 мг (флакон в комплексе с растворителем).

МЕТИЛПРЕДНИЗОЛОН ДЛЯ ВНУТРИСУСТАВНОГО ВВЕДЕНИЯ

Действующим веществом является метилпреднизолон. Метилпреднизолон используется в виде внутримышечных или внутрисуставных инъекций

- в США и странах Евросоюза для внутрисуставного введения рекомендован триамцинолон гексацетонид не чаще 1 раза в 4 мес. Препараты бетаметазона и метилпреднизолона в США и странах ЕЭС для внутрисуставного введения не применяются вследствие быстрого развития гормонозависимости и классических побочных эффектов глюкокортикоидных гормонов;
- в Российской Федерации триамцинолона гексацетонид не зарегистрирован;
- от введения бетаметазона целесообразно воздержаться. Введение показано в случае очень выраженного болевого синдрома не чаще 1 раза в 6 мес (в связи с длительным подавляющим воздействием бетаметазона на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему).

Формы выпуска

- Суспензия для инъекций — 1 мл (метилпреднизолона ацетат — 40 мг).

БЕТАМЕТАЗОН

Бетаметазон является комбинированным препаратом, содержащим бетаметазона дипропионат и бетаметазона динатрия фосфат. Бетаметазона динатрия фосфат (легко растворимый компонент) быстро всасывается и обеспечивает быстрое наступление эффекта. Бетаметазона дипропионат, обладающий более медленной абсорбцией, обеспечивает пролонгированное действие. Бетаметазон рекомендуют вводить внутримышечно при необходимости системного поступления глюкокортикоидов в организм; непосредственно в пораженную мягкую ткань или в виде внутрисуставных и околоуставных инъекций при артритах, в виде внутрикожных инъекций при различных дерматологических заболеваниях и в виде инъекций в очаг поражения при некоторых заболеваниях стопы.

Режим дозирования устанавливают индивидуально, в зависимости от показаний, тяжести заболевания и реакции пациента. При острых бурситах (субдельтовидном, подлопаточном, локтевом и преднадколенниковом) введение 1–2 мл суспензии в синовиальную сумку через несколько часов облегчает боль и восстанавливает подвижность сустава. После купирования обострения при хронических бурситах применяют меньшие дозы препарата. При острых тендосиновитах, тендинитах и перитендинитах 1 инъекция бетаметазона улучшает состояние больного; при хронических инъекцию повторяют в зависимости от реакции пациента. Следует избегать введения препарата непосредственно в сухожилие. Внутрисуставное введение бетаметазона в дозе 0,5–2 мл снимает боль, ограничение подвижности суставов при ревматоидном артрите и остеоартрите в течение 2–4 ч после введения. Длительность терапевтического действия значительно варьируется и может составлять 4 нед и более. Рекомендуемые дозы препарата при введении в крупные суставы составляют от 1 до 2 мл, в средние — 0,5–1 мл, в мелкие — 0,1–0,5 мл

- в США и странах Евросоюза для внутрисуставного введения рекомендован триамцинолон гексацетонид не чаще 1 раза в 4 мес. Препараты бетаметазона и метилпреднизолона в США и странах ЕЭС для внутрисуставного введения не применяются вследствие быстрого развития гормонозависимости и классических побочных эффектов глюкокортикоидных гормонов;
- в Российской Федерации триамцинолона гексацетонид не зарегистрирован;
- от введения бетаметазона целесообразно воздержаться. Введение показано в случае очень выраженного болевого синдрома не чаще 1 раза в 6 мес (в связи с длительным подавляющим воздействием бетаметазона на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему).

Формы выпуска

- Суспензия для инъекций: в 1 мл: бетаметазона дипропионат — 6,43 мг (эквивалентно 5 мг бетаметазона), бетаметазона натрия фосфат — 2,63 мг (эквивалентно 2 мг бетаметазона).

Дозы представлены в табл. 4.

Противопоказания к локальной терапии ГК

- Локальная или системная инфекция.
 - Выраженная костная деструкция.
 - Выраженный околоуставной остеопороз.
 - Сложный доступ к суставу.
 - Патология свертывания крови.
 - Неэффективность предыдущего внутрисуставного введения ГК.
- После введения необходим покой суставов не менее 48–72 часов.

Побочные эффекты внутрисуставных инъекций глюкокортикоидов

- «Стероидная артропатия» и остеонекроз.
- Ятрогенная инфекция и гемартроз.
- Атрофия тканей, липодистрофия, жировые некрозы, кальцификация.
- Разрывы сухожилий.
- Повреждение нервных стволов.
- «Постинъекционное» обострение.
- Эритема, ощущение жара.

Таблица 4. Дозы глюкокортикостероидов для введения в суставы

Суставы	Препарат (доза)
Крупные: — коленные — плечевые — голеностопные	Метилпреднизолон (1,0 мл — 40 мг) Бетаметазон (1,0 мл — 7 мг)
Средние: — локтевые — лучезапястные	Метилпреднизолон (0,5–0,7 мл — 0–28 мг) Бетаметазон (0,5–0,7 мл — 3,5–4,9 мг)
Мелкие: — межфаланговые — пястнофаланговые — суставы кистей	Метилпреднизолон (0,1–0,2 мл — 4–8 мг) Бетаметазон (0,1–0,2 мл — 0,7–1,4 мг)
Не показано введение в тазобедренные суставы (могут спровоцировать и/или усилить аваскулярный некроз головок бедренных костей)	

Чрезмерное предпочтение локальной терапии недопустимо. Особенности локальной терапии ГК заключаются в том, что первоначальный эффект длится от нескольких недель до нескольких месяцев. Однако в дальнейшем при повторных введениях препаратов без иммуносупрессивной терапии длительность улучшения сокращается, и больному требуются более частые внутрисуставные инъекции, что приводит к развитию традиционных нежелательных явлений ГК-терапии, включая синдром Кушинга и выраженную гормональную зависимость, особенно при применении длительно действующего бетаметазона.

С учетом перечисленных возможных нежелательных явлений от внутрисуставного введения ГК можно воздержаться. В случае назначения адекватной дозы иммунодепрессанта и (или) биологического агента активность суставного синдрома, как правило, снижается уже через 2–4 нед лечения, а полностью он купируется через 6–12 нед терапии. При наличии болевого синдрома и скованности на этот период целесообразно назначить НПВП, в также местно — мази и гели, содержащие НПВП.

6.3. ИММУНОГЛОБУЛИН ЧЕЛОВЕЧЕСКИЙ НОРМАЛЬНЫЙ

Иммуноглобулин человеческий нормальный — это препарат нормального полиспецифического IgG, который получается из пула сывороток крови нескольких тысяч доноров. Стандартные препараты иммуноглобулина человеческого нормального представляют собой интактный IgG с таким же распределением по субклассам, как в нормальной сыворотке, и периодом полужизни около 3 недель. В высококачественных препаратах не менее 96 % общего белка представлено IgG, причем 90 % — в виде мономеров и димеров. Остальная часть представлена альбумином, небольшим количеством полимеризовавшегося IgG и следовыми количествами IgA и IgM. В препаратах содержится широкий спектр опсонизирующих и нейтрализующих антител, включающий антитела к бактериальным и вирусным антигенам, естественные антитела и антиидиотипические антитела. Помимо стандартных препаратов, содержащих IgG-антитела, применяется препарат, содержащий, наряду с IgG-антителами, также IgM- и IgA-.

Фармакологические эффекты и механизмы действия. В низких дозах иммуноглобулин человеческий нормальный обладает заместительным эффектом. Данный эффект опосредуется за счет присутствия в препарате антител к суперантигенам некоторых микроорганизмов, способных индуцировать развитие аутоиммунных и токсических реакций. В высоких дозах (больше 1 г/кг массы тела) препарат обладает иммуносупрессивным эффектом.

Фармакокинетика. При внутривенной инфузии биодоступность препарата составляет 100%. Между плазмой и внесосудистым пространством происходит перераспределение препарата, причем равновесие достигается приблизительно через 7 дней. $T_{1/2}$ составляет 21 день.

Лекарственное взаимодействие. Можно смешивать только с изотоническим раствором натрия хлорида. У грудных детей одновременное применение с глюконатом кальция может сопровождаться нежелательными явлениями. Ослабляет эффективность живых вирусных вакцин (против кори, краснухи, эпидемического паротита, ветряной оспы).

ИММУНОГЛОБУЛИН ЧЕЛОВЕЧЕСКИЙ НОРМАЛЬНЫЙ, СОДЕРЖАЩИЙ IgG, IgM, IgA

Побочное действие. Головная боль, озноб, повышение температуры тела, тошнота, рвота, ломота в суставах, боль в спине, аллергические реакции. Редко — понижение АД, в единичных случаях — анафилактический шок, симптомы асептического менингита (сильная головная боль, тошнота, рвота, повышение температуры тела, ригидность затылочных мышц, светочувствительность, нарушение сознания), усугубление почечной недостаточности у пациентов с нарушенной функцией почек.

Показания. Бактериальные инфекции (в сочетании с антибиотиками); иммунодефицитное состояние, вторичный синдром недостаточности антител.

Противопоказания. Гиперчувствительность, отсутствие иммуноглобулина А.

Способ применения и дозы. Внутривенное введение (перед введением раствор нагревают до комнатной температуры или температуры тела) осуществляют со скоростью: новорожденным и грудным детям — 1,7 мл/кг в час с применением перфузора; детям и взрослым — 0,4 мл/кг в час или в альтернативном варианте: первые 100 мл со скоростью 0,4 мл/кг в час, затем — 0,2 мл/кг/ч непрерывно до достижения дозы 15 мл/кг в течение 72 ч.

Особые указания. Возможно появление ложноположительных данных при серологическом исследовании.

Состав и форма выпуска. 1 мл раствора для инфузий содержит белков плазмы человека 50 мг (из них Ig > 95%, в т. ч. IgM — 6 мг, IgA — 6 мг и IgG — 38 мг); в ампулах по 10 или 20 мл и во флаконах по 50 или 100 мл, в картонной пачке 1 ампула или 1 флакон.

ИММУНОГЛОБУЛИН ЧЕЛОВЕЧЕСКИЙ НОРМАЛЬНЫЙ, СОДЕРЖАЩИЙ IgG

Побочное действие. Головная боль, озноб, повышение температуры тела, тошнота, рвота, ломота в суставах, боль в спине, аллергические реакции. Редко — понижение АД, в единичных случаях — анафилактический шок, симптомы асептического менингита (сильная головная боль, тошнота, рвота, повышение температуры тела, ригидность затылочных мышц, светочувствительность, нарушение сознания), усугубление почечной недостаточности у пациентов с нарушенной функцией почек.

Показания. Рецидивирующие бактериально-вирусные инфекции. Иммунодефицит врожденный (полный, селективный, вариационный, тяжелый комбинированный) или селективный приобретенный, сопровождающийся рецидивирующими бактериальными инфекциями.

Противопоказания. Гиперчувствительность, отсутствие иммуноглобулина А.

Способ применения и дозы. Внутривенно в виде инфузии или инъекции (перед применением раствор нагревают до комнатной температуры или до температуры тела); начальная скорость инфузии — 30 капель/мин, максимальная — 40 капель/мин. Заместительная терапия при первичном или вторичном иммунодефиците: 2–8 мл/кг с интервалом 1 мес; если не достигается достаточный

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

С осторожностью. Не следует превышать рекомендуемую скорость введения препарата (вероятно развитие тяжелых побочных явлений). В период инфузии и в течение 20 мин после нее пациент должен находиться под врачебным контролем. Возможно появление ложноположительных данных при серологическом исследовании.

Состав и форма выпуска

1 мл раствора для внутривенного введения содержит белков плазмы человека 50 мг (из них Ig \geq 95%); в ампулах по 10 или 20 мл и во флаконах по 50 или 100 мл, в картонной пачке 1 ампула или 1 флакон.

6.4. ЦИТОТОКСИЧЕСКИЕ ИММУНОДЕПРЕССАНТЫ

Цитотоксические иммунодепрессанты используют у детей с высокой активностью и кризовым течением заболевания, когда применения одних ГК недостаточно для достижения нужного терапевтического эффекта, а также нет возможности контролировать активность заболевания. Кроме того, применение цитотоксических иммунодепрессантов позволяет снизить дозу ГК для орального приема, уменьшить количество внутривенно вводимых ГК, и тем самым дает стероидсберегающий эффект. Применение цитотоксических иммунодепрессантов позволяет в более короткие сроки достигнуть клинко-лабораторной ремиссии у больных с высокой активностью, жизненно опасными проявлениями, а также снизить частоту рецидивов заболевания.

МЕТОТРЕКСАТ

Метотрексат (МТ) — препарат из группы антиметаболитов, по структуре близкий к фолиевой кислоте, обладает дозозависимым иммуносупрессивным и противовоспалительным эффектом. Цитотоксическое действие метотрексат оказывает в дозах выше 100 мг/м² в нед. В ревматологии метотрексат применяется в дозах < 50 мг/м² в нед и обладает слабым иммуносупрессивным и более выраженным противовоспалительным эффектом.

Фармакологические эффекты и механизм действия. Противоопухолевое (цитостатическое). Ингибирует дигидрофолатредуктазу, превращающую дигидрофолиевую кислоту в тетрагидрофолиевую, являющуюся донором одноуглеродистого фрагмента в синтезе пуриновых нуклеотидов и тимидилата. Подавляет синтез ДНК, тормозит репаративные и пролиферативные процессы. Наиболее чувствительны активно делящиеся клетки опухолей, костного мозга, эмбриона и слизистых оболочек полости рта, кишечника, мочевого пузыря.

Фармакокинетические свойства. Быстро и полно всасывается из ЖКТ (биодоступность около 60%). У детей показатель абсорбции колеблется от 23 до 95%. Максимальная концентрация определяется через 1–2 ч при пероральном и через 30–60 мин при внутримышечном введении. Половина циркулирующего в сосудистом русле количества связана белками. Объем распределения — 0,18 л/кг. Не проникает через гематоэнцефалический барьер, но секретируется в грудное молоко. Метаболизируется ферментами кишечной микрофлоры, гепатоцитов и других клеток с образованием активного метаболита — полиглутамата (ингибитора дигидрофолатредуктазы и тимидилатсинтетазы). Терминальный период полувыведения ($T_{1/2}$) дозозависимый и составляет 3–10 ч при использовании малых и 8–15 ч — больших доз препарата. 90% введенной дозы выводится почками в неизменном виде путем клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции и менее 10% — с желчью (с последующей реабсорбцией в кишечнике) в течение 24 ч.

Лекарственные взаимодействия. Тетрациклины, хлорамфеникол повышают абсорбцию из ЖКТ. Триметоприм и его комбинации с сульфаниламидами, НПВП, нефротоксичные препараты

увеличивают риск развития побочных эффектов. Фолиевая кислота и ее производные снижают эффективность. Для снижения риска развития побочных эффектов рекомендуется принимать метотрексат вместе с фолиевой кислотой в дозе 1–5 мг в день. Фолиевую кислоту не принимают в день приема метотрексата.

Побочные действия. Головная боль, нарушение зрения, сонливость, афазия, парезы, судороги, интерстициальный пневмонит, гингивит, фарингит, язвенный стоматит, анорексия, тошнота, рвота, диарея, мелена, изъязвление слизистой оболочки ЖКТ, желудочно-кишечные кровотечения, поражение печени, острая почечная недостаточность, азотемия, цистит, анемия, лейкопения, тромбоцитопения, присоединение вторичной (бактериальной, вирусной, грибковой, протозойной) инфекции, дисменорея, олигоспермия, алопеция, экхимоз, угревидные высыпания, фурункулез, гиперпигментация кожи, аллергические реакции (лихорадка, озноб, кожные высыпания).

Показания

Ювенильный артрит

Метотрексат в низких и стандартных дозах (10–15 мг/м² в нед) чаще всего эффективен у больных с нетяжелым течением олиго- или полиартикулярного варианта ревматоидного артрита без высокой иммунологической активности и системных нарушений, при которых проявляется его противовоспалительное действие. У пациентов с тяжелыми формами ЮА, нуждающихся в выраженной иммуносупрессии, противовоспалительного и «мягкого» иммуносупрессивного эффекта низких доз метотрексата недостаточно. У этих больных он не снижает активности заболевания и не предотвращает прогрессирования процесса деструкции хрящевой и костной ткани суставов. В этой ситуации целесообразно внутримышечное назначение генно-инженерных биологических препаратов в сочетании с метотрексатом в дозе 20–25 мг/м² в неделю.

Противопоказания. Гиперчувствительность, иммунодефицит, анемия (в т. ч. гипо- и апластическая), лейкопения, тромбоцитопения, заболевание печени.

Режим дозирования

При ЮА метотрексат чаще назначают 1 раз в неделю (перорально или парентерально). Это связано с тем, что более частый прием препарата, как правило, ассоциируется с развитием острых и хронических токсических реакций. В связи с возможной непереносимостью одномоментного приема МТ в больших дозах его можно назначать дробно, с 12-часовым интервалом, в утренние и вечерние часы или 2 раза в неделю. Начальная доза препарата должна составлять 10–15 мг/м² в неделю. Эффект оценивают через 4–8 недель. В случае его недостаточности возможно повышение дозы препарата по 1,25 мг в неделю под контролем показателей функции печени и почек, а также показателей периферической крови (лейкоциты, тромбоциты, эритроциты) 1 раз в неделю перед каждым следующим повышением дозы.

У большинства больных с системным вариантом ЮА метотрексат в дозе 10–15 мг/м² в неделю существенно не влияет на активность системных проявлений. При ювенильном артрите с системным началом МТ можно использовать в дозе 20–25 мг/м²/неделю.

- При полиартрите метотрексат используется в дозе 15–25 мг/м² в нед, при олигоартрите — 10–15 мг/м² в нед. В настоящее время на российском рынке появился удобный для применения метотрексат в градуированных шприцах по 7,5 мг (0,75 мл); 10 мг (1 мл), 15 мг (1,5 мл); 20 мг (2 мл) или 25 мг (2,5 мл) в комплекте с иглой.
- Эффект оценивают через 4–12 недель. В этих дозах МТ не оказывает выраженного иммуносупрессивного эффекта, и приостанавливает деструкцию суставов в случае снижения лабораторных показателей активности. Для уменьшения побочных эффектов препарата следует принимать фолиевую кислоту (1–5 мг в сут) в дни свободные от приема метотрексата.

Формы выпуска

- Таблетки 2,5; 5 и 10 мг — 50 шт.
- Раствор для инъекций 10 мг/1 мл; 50 мг/5 мл: во флаконе.
- Раствор для инъекций, 10 мг/мл, в градуированных шприцах из нейтрального бесцветного стекла по 7,5 мг (0,75 мл), 10 мг (1 мл), 15 мг (1,5 мл), 20 мг (2 мл) или 25 мг (2,5 мл), в комплекте с иглой № 1.

6.5. НЕЦИТОТОКСИЧЕСКИЕ ИММУНОДЕПРЕССАНТЫ

К группе нецитотоксических иммунодепрессантов относятся циклоспорин, сульфасалазин, лефлуномид. Они применяются у детей с ревматоидным артритом разной степени активности. Нецитотоксические иммунодепрессанты не оказывают цитостатического действия, в связи с чем реже вызывают развитие тяжелых побочных эффектов — таких, как генерализованные бактериальные и грибковые инфекции, угнетение костномозгового кроветворения.

ЦИКЛОСПОРИН

Фармакологические эффекты и механизм действия. Иммунодепрессивное средство. Представляет собой циклический ундекапептид. Избирательно действует на Т лимфоциты. Тормозит реакции клеточного и гуморального иммунитета, зависящие от Т лимфоцитов. Предупреждает активирование лимфоцитов, ингибируя выделение лимфокинов. Не подавляет гемопоэз и не влияет на функционирование фагоцитирующих клеток. Циклоспорин ингибирует синтез цитокинов, а также блокирует резорбтивную активность кальцитриола ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$), паратгормона и простагландина E_2 . Препарат воздействует не только на иммунные, но и на другие типы клеток, в частности на макрофаги. Циклоспорин оказывает ингибирующее влияние также на неиммунные клетки — хондроциты, остеокласты, остеобласты, которые способны самостоятельно продуцировать цитокины, стимулирующие процессы резорбции кости (ФНО α и β , простагландин E_2 и др.). Циклоспорин подавляет развитие экспериментального коллагенового артрита, а также предотвращает развитие хрящевой и костной деструкции, стимулирует репарацию и нормализует процессы роста хряща и кости.

Фармакокинетические свойства. Циклоспорин распределяется главным образом вне кровяного русла. В крови активное вещество присутствует в плазме — от 33 до 47 %, в лимфоцитах — от 4 до 9 %, в гранулоцитах — от 5 до 12 % и в эритроцитах — от 41 до 58 %. Связывание с белками плазмы, преимущественно с липопротеинами, составляет 90 %. Метаболизируется с образованием около 15 метаболитов. Выводится главным образом с желчью; 6 % его выводится почками в основном в виде метаболитов и лишь 0.1 % — в неизменном виде. Период полувыведения из организма составляет приблизительно 19 ч независимо от дозы и пути введения.

Лекарственные взаимодействия. При одновременном применении циклоспорина и препаратов калия или калийсберегающих диуретиков повышается риск развития гиперкалиемии; с антибиотиками (аминогликозидами, амфотерицином В, ципрофлоксацином, мелфаланом, колхицином, триметопримом) риск развития нефротоксичности, с НПВП — побочных эффектов со стороны почек, с ловастатином или колхицином — мышечных болей и слабости. Различные препараты могут повышать или снижать концентрацию циклоспорина в плазме за счет подавления или индукции ферментов печени, участвующих в метаболизме и элиминации циклоспорина. Препараты, повышающие концентрацию циклоспорина в плазме, — кетоконазол, некоторые макролидные антибиотики (в т. ч. эритромицин и джозамицин), доксициклин, гормональные контрацептивы для приема внутрь, пропafenон, некоторые блокаторы кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем, нифедипин). Препараты, вызывающие снижение концентрации циклоспорина в плазме, — барбитураты, карбамазепин, фенитоин, метамизол натрия, рифампицин, а также сульфадимидин и триметоприм при внутривенном введении. Отмечалось, что циклоспорин снижает клиренс преднизолона, а лечение высокими дозами преднизолона может повышать концентрацию циклоспорина в крови.

Побочные действия. Возможны ощущение тяжести в эпигастральной области, потеря аппетита, тошнота (особенно в начале лечения), рвота, диарея, панкреатит, отек десен, нарушения функции печени, головная боль, парестезии, судороги, повышение АД, нарушения функции почек — так называемая нефротоксичность, приводящая к увеличению концентрации креатинина и мочевины в крови, повышение концентрации калия и мочевой кислоты в организме, чрезмерное оволосение, обратимые дисменорея и аменорея, незначительная анемия; редко — мышечные спазмы, мышечная слабость, миопатия, тромбоцитопения.

Показания

Ювенильный артрит (ЮА). Циклоспорин является препаратом выбора для лечения синдрома макрофагальной активации. Может назначаться при олигоартикулярном варианте заболевания с поражением глаз, т. к. эффективен при переднем увеите. Но в настоящее время не является препаратом первого выбора.

Противопоказания. Тяжелые инфекционные заболевания, злокачественные новообразования, нарушения функции почек, неконтролируемая артериальная гипертензия, лактация (следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания), повышенная чувствительность к циклоспорину.

Режим дозирования. При ЮА выбор начальной дозы, а также коррекцию режима дозирования в процессе лечения проводят с учетом клинических и лабораторных параметров. Суточная доза для приема внутрь составляет 2,5–5 мг/кг. Начальная доза — 3,5 мг/кг. Ее делят на 2 приема (по 1,5 мг/кг в день каждые 12 часов). Если количество капсул не делится на 2, то большую дозу принимают вечером, но она не должна превышать утреннюю более чем на 25 мг. Первые 4 недели терапия циклоспорином проводится в дозе 3,5 мг/кг в день, в случае отсутствия эффекта в течение первого месяца лечения дозу препарата повышают на 25 мг. Период между повышениями дозы должен составлять не менее 2 недель. Повышение дозы проводится под контролем показателей периферической крови (число эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов) и биохимических показателей (концентрация креатинина, мочевины, билирубина, калия, содержание трансаминаз в сыворотке крови). Не следует превышать суточную дозу > 5 мг/кг в день. При гемфагоцитарном синдроме доза циклоспорина составляет 4,5–5 мг/кг. Показатели безопасности в этом случае должны контролироваться 1 раз в 7–10 дней.

Формы выпуска

- Капсулы 25; 50 и 100 мг — 50 или 100 шт.
- Раствор для приема внутрь 100 мг/1 мл: флакон 50 мл в комплекте с градуированным шприцем.

СУЛЬФАСАЛАЗИН

Сульфасалазин — один из немногих препаратов, имеющих в ревматологической практике, который был специально синтезирован для лечения ревматоидного артрита.

Фармакологические эффекты и механизм действия. Основные фармакологические эффекты — противовоспалительный и антибактериальный (бактериостатический). Механизм действия сульфасалазина связан с его диссоциацией на 5-аминосалициловую кислоту и сульфапиридин в стенке кишки. Противовоспалительная активность препарата обусловлена действием 5-аминосалициловой кислоты. Сульфапиридин является конкурентным антагонистом парааминобензойной кислоты, который прекращает синтез фолатов в клетках микроорганизмов, что обуславливает противомикробную активность препарата. Сульфасалазин эффективен в отношении диплококков, стрептококков, гонококков, кишечной палочки. Механизм действия сульфасалазина при ревматоидном артрите связан с ингибированием ядерного фактора транскрипции В. Этот фактор регулирует транскрипцию генов, отвечающих за синтез медиаторов воспаления, ФНО α, ИЛ 1, 2, 6. Сульфасалазин уменьшает активность натуральных киллеров и индуцирует апоптоз *in vitro*.

Фармакокинетика. Сульфасалазин плохо всасывается в желудочно-кишечном тракте (не более 10%), так как практически нерастворим в воде. Подвергается расщеплению микрофлорой кишечника с образованием 60–80% сульфапиридина и 25% 5-аминосалициловой кислоты. Препарат хорошо связывается с белками плазмы. Во время лечения сульфасалазином в синовиальной жидкости концентрация сульфасалазина и сульфапиридина сопоставима с сывороточным их уровнем. Сульфапиридин гидроксилируется в печени с образованием неактивных

метаболитов, а 5-аминосалициловая кислота — ацетируется. Время полувыведения для сульфасалазина составляет 5–10 часов, сульфапиридина — 6–14 часов, 5-аминосалициловой кислоты — 0,6–1,4 часа.

Лекарственное взаимодействие. Усиливает эффект антикоагулянтов, противосудорожных и пероральных гипогликемических препаратов, а также риск развития побочных явлений при назначении цитостатиков, иммунодепрессантов, гепато- и нефротоксичных средств.

Побочные действия. Реакция гиперчувствительности, сопровождающаяся поражением кожи, развитием гепатита, пневмонита, агранулоцитоза, апластической анемии, «сульфасалазиновый» синдром: лихорадка, сыпь, нарушение функции печени, гепатотоксичность: развитие гепатита, повышение содержания трансаминаз, гематологические нарушения: лейкопения, нейтропения, реже тромбоцитопения, диспепсические нарушения: тошнота, рвота, диарея, боли в животе, неврологические нарушения: головная боль, лихорадка, головокружение, аллергические реакции: фотосенсибилизация, крапивница, кожный зуд, иммунологические нарушения: положительный АНФ, волчаночноподобный синдром.

Развитие побочных реакций зависит от дозы препарата и индивидуальной чувствительности к препаратам, содержащим сульфо-группу, или к салицилатам.

Показания. Сульфасалазин является препаратом выбора при серонегативных спондилоартритах, ассоциированных с хроническим воспалительным процессом в кишечнике — неспецифическим язвенным колитом, болезнью Крона. Сульфасалазин рекомендуется использовать при олигоартикулярных и полиартикулярных вариантах суставной формы ЮА. При системных вариантах заболевания препарат малоэффективен.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к сульфаниламидам и производным салициловой кислоты.

Режим дозирования. При наличии показаний во избежание побочных эффектов необходимо начинать лечение с низких доз — 250 мг/сут (по 125 мг — в 2 приема). Дозу препарата рекомендуется постепенно (под контролем клинико-лабораторных показателей) повышать по 125 мг в 5–7 дней до терапевтической дозы. Рекомендуемые дозы — 30–40 мг/кг массы тела в сутки в 2 приема. Препарат принимают во время еды или после нее, запивая молоком. Клинический эффект наступает к 4–8-й неделе лечения.

Формы выпуска

- Таблетки, покрытые оболочкой, 500 мг.

ЛЕФЛУНОМИД*

Фармакологические эффекты и механизм действия. Механизм действия лефлуномида основан на ингибировании дегидрооротатдегидрогеназы. Это фермент, который участвует в синтезе пиримидина, необходимого для обмена ДНК. Уменьшение его запасов в клетке приводит к угнетению клеточного цикла. Замедление пролиферации активных иммунных клеток подтверждает тот факт, что лефлуномид снижает запас пиримидина. Это приводит к некрозу клеток и их апоптозу.

Антипролиферативное действие лефлуномида на Т лимфоциты, в частности, происходит путем блокировки деления клетки на более ранней фазе (G1-фаза), в отличие от других цитостатических препаратов, где в основном блокировка идет на S-фазе деления клетки. Последние данные показывают, что он обладает не только антипролиферативным,

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

но и цитостатическим свойством. Противовоспалительный эффект лефлуномида обусловлен действием на фермент циклооксигеназу, которая ответственна за выработку противовоспалительных простагландинов.

Фармакокинетические свойства. Лефлуномид быстро и почти полностью превращается в активный метаболит A77 1726, который хорошо связывается с белками плазмы. Содержание свободной фракции не зависит от концентрации препарата, образуя ненасыщенную связь. Фармакокинетика A77 1726 не зависит от приема пищи. После приема одной дозы лефлуномида приблизительно 43 % препарата выводится с мочой и 48 % — с калом. Препарат сохраняется в организме довольно длительно: период полувыведения — 15 дней, но несмотря на это, его накопления в организме не отмечается и длительность его выведения не отражается на токсичности препарата при длительном применении.

Лекарственные взаимодействия. Побочные явления усиливают гепато- и гематотоксичные препараты. Колестирамин и активированный уголь ослабляют эффект.

Побочные действия. Повышение АД, понос, тошнота, рвота, анорексия, заболевания слизистой оболочки ротовой полости (афтозный стоматит, изъязвления губ), боли в брюшной полости, нарушение функции печени (повышение уровня трансаминаз, щелочной фосфатазы, билирубина), незначительная потеря массы тела, головная боль, головокружение, астения, парестезия, тендовагинит, усиление выпадения волос, экзема, сухость кожи, лейкопения, сыпь, зуд, аллергические реакции — типичные проявления (до 10 % больных). Гипокалиемия, нарушение вкуса, беспокойство, разрыв связок, синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, многоформная эритема, анемия, тромбоцитопения, крапивница — нетипичные проявления (0,1–1 %). Тяжелые нарушения функции печени, эозинофилия, панцитопения — редкие проявления (0,01–0,1 %). Тяжелые анафилактические/анафлактоидные реакции, агранулоцитоз встречаются очень редко (менее 0,01 %).

Показания

Ювенильный артрит. Лефлуномид эффективен при лечении ревматоидного артрита у взрослых. Лефлуномид уменьшает выраженность суставного синдрома, снижает СОЭ, количество циркулирующих иммунных комплексов, титры ревматоидного фактора. Значительно улучшаются функциональная способность и качество жизни пациентов. Лефлуномид эффективен как при ранних, так и при поздних стадиях ревматоидного артрита. Он замедляет прогрессирование деструкции суставов. Препарат не зарегистрирован по показанию ЮА. Однако имеются данные двойного слепого плацебоконтролируемого исследования его эффективности и безопасности у детей. С учетом достоверной эффективности и низкой токсичности лефлуномида может быть назначен при неэффективности метотрексата под контролем опытных ревматологов.

Противопоказания. Больные с положительной реакцией Манту должны находиться под пристальным наблюдением из-за риска реактивации туберкулеза.

Режим дозирования. Разработана оптимальная схема лечения ревматоидного артрита взрослых, которая может быть применена у пациентов с массой тела > 40 кг первые 3 дня: по 100 мг 1 раз в день, в последующие дни — по 20 мг 1 раз в сутки. При появлении побочных эффектов в результате длительного применения лефлуномида дозу препарата можно снизить до 10 мг/сут.

У детей с массой тела < 40 кг начальная доза не должна превышать 50 мг/сутки в течение 3 дней, далее — из расчета 0,6 мг/кг массы тела в сутки.

Формы выпуска

- Таблетки по 10 и 20 мг — 30 шт.
- Таблетки по 100 мг — 3 шт.

6.6. ГЕНО-ИНЖЕНЕРНЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Действие биологических агентов направлено на специфические субстанции, которые участвуют в иммунологических процессах и в развитии реакций воспаления.

6.6.1. Блокаторы ко-стимуляции Т лимфоцитов

АБАТАЦЕПТ

Фармакологические эффекты и механизм действия. Абатацепт представляет собой растворимый белок, состоящий из внеклеточного домена антигена 4 цитотоксических Т лимфоцитов (CTLA-4), связанного с модифицированным Fc-фрагментом иммуноглобулина G₁ (IgG₁) человека. Абатацепт является рекомбинантным белком, который производится методом генной инженерии на системе клеток млекопитающих.

Абатацепт селективно модулирует ключевой костимулирующий сигнал, необходимый для полной активации Т лимфоцитов, экспрессирующих кластер-дифференцировки 28 (CD28). У пациентов с ревматоидным артритом Т лимфоциты обнаруживаются в синовиальной жидкости. Активированные Т лимфоциты играют важную роль в патогенезе ревматоидного артрита и других аутоиммунных заболеваний. Для полной активации Т лимфоцитов требуется 2 сигнала от антигенпрезентирующих клеток: первый — для распознавания специфического антигена рецепторами Т клеток (сигнал 1); второй (основной, неспецифический) ко-стимулирующий сигнал включает связывание молекул CD80 и CD86 на поверхности антигенпрезентирующих клеток с рецептором CD28 на поверхности Т лимфоцитов. Абатацепт специфически связывается с CD80 и CD86, селективно ингибируя этот путь. Установлено, что абатацепт в большей степени влияет на ответ неактивированных (наивных) Т лимфоцитов, чем Т лимфоцитов памяти.

В исследованиях *in vitro* и на моделях у животных показано, что абатацепт уменьшает зависимое от Т лимфоцитов образование антител и воспаление. *In vitro* абатацепт уменьшает активацию Т лимфоцитов, о чем свидетельствует снижение пролиферации и выработки цитокинов в лимфоцитах человека (ФНО α, интерферона γ и ИЛ 2). У крыс с коллагениндуцированным артритом абатацепт подавляет воспаление, уменьшает образование антиколлагеновых антител и антигенспецифичную продукцию интерферона γ.

Фармакокинетические свойства. Значения фармакокинетических параметров приведены в таблице 5.

Фармакокинетика абатацепта у больных ревматоидным артритом и здоровых добровольцев была сопоставима.

Лекарственные взаимодействия. У пациентов, получавших абатацепт с блокаторами ФНО α, серьезные инфекции возникали чаще, чем у получавших только блокаторы ФНО α. Комбинация

Таблица 5. Фармакокинетические параметры (среднее значение и доверительные интервалы) у здоровых людей и больных РА при внутривенном введении абатацепта в дозе 10 мг/кг

Параметры	Здоровые после однократного введения (n = 13)	Больные ревматоидным артритом после повторного введения (n = 14)
C _{max} (мкг/мл)	292 (175–427)	295 (171–398)
T _{1/2} (сут)	16,7 (12–23)	13,1 (8–25)
Системный клиренс (мл/ч/кг)	0,23 (0,16–0,30)	0,22 (0,13–0,47)

Примечание. * — внутривенно инфузии проводились в 1, 15 и 30-й дни, затем — ежемесячно.

абатацепта с блокаторами ФНО α не рекомендуется. Сведений о безопасности и эффективности комбинации абатацепта с анакинрой или ритуксимабом недостаточно, поэтому такие комбинации не рекомендуются. Действие абатацепта в комбинации с препаратами, вызывающими снижение числа лимфоцитов, не изучено. При такой комбинации возможно потенцирование действия абатацепта на иммунную систему.

Побочные действия. Определение частоты побочных реакций: очень часто ($> 10\%$), часто ($> 1\%$ и $< 10\%$), иногда ($> 0,1\%$ и $< 1\%$), редко ($> 0,01\%$ и $< 0,1\%$).

Инфекции и инвазии: часто — инфекции нижних дыхательных путей (включая бронхит), инфекции мочевыводящих путей, простой и опоясывающий герпес, инфекции верхних дыхательных путей (включая трахеит, назофарингит), ринит; иногда — инфекции зубов, инфицированные кожные язвы, онихомикоз.

Доброкачественные и злокачественные опухоли: редко — базально-клеточный рак кожи, рак легкого, лимфома, миелодиспластический синдром.

Со стороны системы кроветворения: иногда — тромбоцитопения, лейкопения.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: очень часто — головная боль; часто — вертиго; иногда — депрессия, тревога, парестезии.

Со стороны органа зрения: иногда — конъюнктивит, снижение остроты зрения, сухость глаза.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто — артериальная гипертензия, приливы; иногда — тахикардия, брадикардия, сердцебиение, ощущение жара, снижение АД.

Со стороны дыхательной системы: часто — кашель, обострение хронической обструктивной болезни легких, одышка; иногда — бронхоспазм, боль в горле.

Со стороны пищеварительной системы: часто — боли в животе, диарея, тошнота, диспепсия, отклонения лабораторных показателей функции печени (включая повышение активности трансаминаз); иногда — гастрит, изъязвление слизистой оболочки полости рта, афтозный стоматит.

Дерматологические реакции: часто — сыпь (включая дерматит); иногда — образование кровоподтеков, алопеция, сухость кожи, псориаз.

Со стороны костно-мышечной системы: иногда — артралгия, боли в конечностях.

Со стороны половой системы: иногда — аменорея.

Прочие: часто — утомляемость, астения; иногда — гриппоподобный синдром, увеличение массы тела.

Показания

Препарат официально зарегистрирован:

- для уменьшения симптомов, усиления клинического ответа, подавления прогрессирования структурных повреждений и улучшения функциональной активности у взрослых пациентов с умеренно выраженным или тяжелым активным ревматоидным артритом при недостаточном ответе на один или несколько базисных противовоспалительных (таких, как метотрексат) или биологических противоревматических препаратов;
- для уменьшения проявлений и симптомов у детей в возрасте 6 лет и старше с умеренно выраженным или тяжелым течением активного ювенильного идиопатического артрита с множественным поражением суставов.

Препарат высокоэффективен при серопозитивном ювенильном артрите.

Противопоказания

- совместное применение с блокаторами ФНО α ;
- тяжелые неконтролируемые инфекции (сепсис, оппортунистические инфекции), активные инфекции (в т. ч. туберкулез) до установления контроля над ним;
- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- детский возраст до 6 лет;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С осторожностью следует применять у пациентов с рецидивирующими инфекциями; состояниями, предрасполагающими к инфекциям (сахарный диабет), гепатитами; у пациентов пожилого возраста. Введение абатацепта следует прекратить в случае развития инфекционного заболевания.

Режим дозирования

Ювенильный артрит. Детям в возрасте от 6 до 17 лет с массой тела менее 75 кг назначают препарат в дозе 10 мг/кг массы тела. Дозу следует рассчитывать индивидуально, непосредственно перед каждым введением препарата. Для детей с массой тела 75 кг и более режим дозирования препарата такой же как для взрослых. Максимальная доза составляет 1000 мг.

- Абатацепт назначают в дозе 10 мг/кг массы тела по схеме 0, 2, 4-я недели, далее — каждые 4 недели.
- Препарат разводят на 100 мл 0,9% раствора NaCl.
- Вводят внутривенно в течение 30 мин.
- Пациентам, получающим абатацепт, необходимо проведение реакции Манту, рентгенографии и (или) компьютерной томографии органов грудной клетки каждые 6 месяцев.
- При выявлении признаков активной туберкулезной инфекции необходима консультация фтизиатра для решения вопроса о назначении специфической противотуберкулезной химиотерапии.

Формы выпуска

- Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий в виде пористой массы или порошка белого или бледно-желтого цвета, содержащий 250 мг абатацепта.

6.6.2. Ингибиторы ФНО α **ИНФЛИКСИМАБ***

Инфликсимаб — это химерные IgG₁ моноклональные антитела, которые на 75% состоят из человеческого белка и на 25% — из мышинового. Мышиный фрагмент содержит место связывания ФНО α , человеческий фрагмент обеспечивает эффекторные функции. Инфликсимаб соединяется с растворимым и связанным с мембранами ФНО α , а также ингибирует многие из биологических эффектов ФНО β . Антитела к ФНО α были получены генно-инженерным путем. Они характеризуются высокой аффинностью, авидностью и специфичностью, связывают ФНО α , не связывают ФНО β (лимфотоксин — α). Высокая специфичность антител исключает возможность их неспецифических влияний на другие иммунологические механизмы.

Фармакологические эффекты и механизм действия. Оказывает селективное иммуномодулирующее действие. Взаимодействует с растворимой и трансмембранной формами человеческого ФНО α (цитокин широкого биологического действия) и снижает его функциональную активность, вследствие образования устойчивого комплекса. Внутривенно введенный инфликсимаб связывает находящийся в циркуляции и мембраносвязанный ФНО α и тем самым блокирует его эффекты. Моноклональные антитела также вызывают лизис клеток, продуцирующих ФНО α за счет клеточной цитотоксичности.

Инфликсимаб элиминируется из организма в течение 6 месяцев.

Лекарственные взаимодействия. Метотрексат уменьшает образование антител к препарату и повышает его концентрацию.

Побочные действия: депрессия, психоз, беспокойство, амнезия, апатия, нервозность, сонливость, головная боль, головокружение; конъюнктивит, кератоконъюнктивит, эндофтальмит, приливы, петехии, экхимоз/гематома, гипер-/гипотензия, обморок, тромбоз, тромбоз, брадикардия, учащенное сердцебиение, спазм сосудов, цианоз, нарушение периферического кровообращения, аритмия; анемия, лейко-, лимфо-, нейтро-, тромбоцитопения, лимфоцитоз, лимфаденопатия, инфекции верхних дыхательных путей, бронхит, пневмония, одышка, синусит, носовое кровотечение, бронхоспазм и другие аллергические проявления, плеврит, отек

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

легких, хейлит, диспепсия, желудочно-пищеводный рефлюкс, тошнота, диарея или запор, боль в животе, дивертикулит, холецистит, нарушение функции печени, отеки, инфекции мочевыводящих путей, в т. ч. пиелонефрит; вагинит, сыпь, зуд, крапивница, потливость, сухость кожи, грибковый дерматит (онихомикоз, экзема), себорея, рожа, бородавки, фурункулез, гиперкератоз, нарушение пигментации кожи, алоpecia, буллезная сыпь, миалгия, артралгия; периорбитальный отек, образование аутоантител, волчаночный синдром; развитие инфекций (грипп, герпес, лихорадка, абсцесс, целлюлит, сепсис, бактериальные и грибковые заболевания); инфузионный и болевой синдром (боль в груди); реакция в месте введения и другие аллергические реакции.

Показания

Юношеский артрит. Препарат официально зарегистрирован у взрослых по показаниям: ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит. У детей с 6 лет — болезнь Крона. Имеются данные двойного слепого плацебоконтролируемого испытания инфликсимаба у детей с ЮА, в котором показана достоверная эффективность препарата в дозе 6 мг/кг массы тела с низким профилем токсичности.

В ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН накоплен самый большой опыт применения инфликсимаба у детей с юношеским артритом и ювенильным анкилозирующим спондилитом (282 больных).

Препарат более эффективен у больных с преимущественно суставным вариантом заболевания, в меньшей степени — у пациентов с системным ЮА. При суставном варианте ЮА препарат быстро и достоверно снижает все показатели активности суставного синдрома, а также показатели, отражающие субъективную оценку боли и активности болезни. Значительно повышаются индекс качества жизни и способность к самообслуживанию. Эффект препарата наступает после 1-го введения и удерживался на протяжении всего периода наблюдения почти у всех больных. Наиболее эффективен инфликсимаб у больных с очень ранним ЮА. Полученные данные позволяют рекомендовать препарат детям с этими формами патологии в условиях высокоспециализированного ревматологического отделения.

Ревматоидный увеит.

Противопоказания. Гиперчувствительность (в том числе в отношении других мышинных белков), сепсис, клинически выраженное инфекционное заболевание, туберкулез.

Режим дозирования

Юношеский артрит

Инфузия препарата осуществляется в течение 54 недель и более (0, 2, 6-я недели и далее — каждые 8 недель) в дозе 6 мг/кг. Имеются данные о применении более высоких доз — до 15–20 мг/кг. Начинать целесообразно с дозы 3 мг/кг. Эффективная доза, как правило, составляет 6 мг/кг массы тела. При ревматоидном увеите применяют в дозе 3–10 мг/кг массы тела на введение каждые 4–8 нед.

Лечение инфликсимабом проводится в сочетании приемом метотрексата в дозе 15–25 мг/м² в нед, который назначают с целью подавления синтеза антител к мышинному фрагменту препарата.

Препарат вводят внутривенно со скоростью не более 2 мл/мин.

Формы выпуска

- Лиофилизированный порошок для внутривенного введения — 100 мг.

АДАЛИМУМАБ

Адалимумаб представляет собой рекомбинантное моноклональное антитело, пептидная последовательность которого идентична IgG₁ человека.

Фармакологические эффекты и механизм действия. Адалимумаб селективно связывается с ФНО α и нейтрализует его биологические функции за счет блокады взаимодействия с поверхностными клеточными p55 и p75 рецепторами к ФНО α. Адалимумаб моделирует также биологические ответные реакции, которые индуцируются или регулируются ФНО α, включая изменения содержания молекул адгезии, вызывающих миграцию лейкоцитов.

У больных ревматоидным артритом адалимумаб вызывает быстрое снижение уровней острофазных показателей воспаления (С-реактивного белка и СОЭ) и сывороточных уровней цитокинов (ИЛ 6). Снижение уровня С-реактивного белка также наблюдалось у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом и болезнью Крона. Кроме того, отмечается снижение сывороточной активности матриксных металлопротеиназ 1 и 3, вызывающих ремоделирование тканей, которое лежит в основе разрушения хряща.

Адалимумаб всасывается и распределяется медленно; достигается C_{\max} примерно через 5 дней. Абсолютная биодоступность препарата при однократном подкожном введении 40 мг адалимумаба составляет 64%. При увеличении дозы (20, 40, 80 мг 1 раз в 2 недели и 1 раз в неделю подкожно) отмечено линейное увеличение концентраций в конце интервала дозирования. Адалимумаб выводится медленно, клиренс обычно не превышает 12 мл/ч. $T_{1/2}$ составляет, в среднем, 2 недели и варьируется от 10 до 20 дней. При длительном применении (более 2 лет) клиренс адалимумаба не изменяется.

Лекарственные взаимодействия. У больных ревматоидным артритом, получающих метотрексат, нет необходимости в коррекции дозы адалимумаба или метотрексата. Вместе с тем метотрексат при однократном и повторном применении снижает клиренс адалимумаба на 29 и 44% соответственно. Взаимодействие адалимумаба с другими препаратами (кроме метотрексата) в фармакокинетических исследованиях не изучалось. В клинических исследованиях не отмечено признаков взаимодействия адалимумаба с другими базисными средствами (сульфасалазин, гидроклорохин, лефлуномид, парентеральные препараты золота), ГК, салицилатами, НПВП и анальгетиками.

Побочные действия. Часто — инфекции верхних и нижних дыхательных путей (включая пневмонию и бронхит), инфекция мочевыводящих путей, герпетическая инфекция (включая простой и опоясывающий герпес), грипп, поверхностная грибковая инфекция (включая поражения кожи и ногтей); анемия, лимфопения, головная боль, головокружение, парестезии, артериальная гипертензия; тошнота, боль в животе, диарея, диспепсия, изъязвление слизистой оболочки полости рта, сыпь (включая эритематозную и зудящую), кожный зуд, выпадение волос, утомляемость (включая астению), гриппоподобный синдром, повышение активности печеночных ферментов (включая АЛТ и АСТ). Очень часто — боль, отек, гиперемия, зуд в месте инъекции.

Редко — сепсис, суставная и раневая инфекции, абсцесс, инфекция кожи (включая импетиго), инфекция волосяного фолликула (включая фурункулы и карбункулы), паронихия, пустулезная сыпь, инфекция зубов и пародонта, инфекция уха, гастроэнтерит, кандидоз полости рта и глотки, вагинальные инфекции (включая грибковую), вирусная инфекция, папиллома кожи, лейкопения, лейкоцитоз, лимфаденопатия, нейтропения, тромбоцитопения, реакции гиперчувствительности, сезонная аллергия, гиперхолестеринемия, гиперурикемия, анорексия, снижение аппетита, гипергликемия, повышение или снижение массы тела, депрессия, тревожные расстройства (включая нервозность и агитацию), бессонница, спутанность сознания, извращение вкуса, мигрень, сонливость, обморок, невралгия, тремор, невропатия, конъюнктивит, блефарит, боль, покраснение, сухость глаза, отек века, глаукома, боль, заложенность и звон в ушах, приливы, гематомы, тахикардия, ощущение усиленного сердцебиения, одышка, астма, дисфония, легочная крепитация, изъязвление слизистой оболочки носа, отек верхних дыхательных путей, покраснение зева, рвота, метеоризм, запор, гастроэзофагеальный рефлюкс, дисфагия, гастрит, колит, геморрой, геморроидальное кровотечение, везикулезная сыпь в ротовой полости, зубная боль, сухость во рту, гингивит, изъязвление языка, стоматит (в т. ч. афтозный), макулярная или папулезная сыпь, сухость кожи, потливость, ночной пот, экзема, дерматит, псориаз, крапивница, экхимозы, пурпура, акне, язвы на коже, ангионевротический отек, изменение ногтевой пластины, реакции фотосенсибилизации, шелушение кожи, ревматоидные узелки, артралгия, боль в конечностях, боль в спине и плечевом поясе, мышечные судороги, миалгия, отечность суставов, синовит, бурсит, тендинит, гематурия, дизурия, никтурия, поллакиурия, боль в области почек, меноррагия, повышение температуры тела, ощущение жара, озноб, боль в грудной клетке, ухудшение заживления ран, повышение уровня триглицеридов, щелочной фосфатазы, креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы, мочевины и креатинина в крови, увеличение активированного частичного тромбопластинового времени, снижение уровня калия в крови, образование аутоантител, появление белка в моче.

Показания

- Ювенильный артрит у пациентов от 4 до 17 лет в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом.

Противопоказания: инфекционные заболевания, в т. ч. туберкулез; беременность; период лактации (грудного вскармливания); хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса по NYHA; совместный прием с препаратами анакинры и абатацепт; повышенная чувствительность к адалимумабу или любым его компонентам.

С осторожностью следует назначать препарат при демиелинизирующих заболеваниях.

Режим дозирования

Ювенильный идиопатический артрит. Адалимумаб назначают подкожно в дозе 40 мг или 24 мг/м² 1 раз в 2 недели детям в возрасте от 4 до 17 лет. Клинический эффект обычно достигается в течение 12 недель. При назначении адалимумаба терапия ГК, НПВП (в т. ч. салицилатами), анальгетиками (наркотическими и ненаркотическими), метотрексатом и другими базисными противоревматическими препаратами может быть продолжена. Пациенты с уменьшением ответа на лечение препаратом могут получить дополнительный эффект при повышении дозы адалимумаба до 40 мг в неделю. Некоторые пациенты могут не отвечать на терапию адалимумабом в течение первых 4-х недель, однако лечение следует продолжить, т. к. положительный эффект может быть достигнут в течение 12 недель. Решение о прекращении терапии может быть принято в случае, если терапевтического эффекта в течение этого периода не отмечается.

Формы выпуска

- Раствор для подкожного введения 40 мг/0,8 мл в одноразовом шприце.

ЭТАНЕРЦЕПТ

Этанерцепт является конкурентным ингибитором связывания ФНО α с его рецепторами на поверхности клетки и, таким образом, ингибирует биологическую активность ФНО α .

Фармакологические эффекты и механизм действия. Механизм действия этанерцепта заключается в конкурентном ингибировании связывания ФНО α с рецепторами ФНО α на поверхности клетки. Таким образом, этанерцепт предупреждает клеточный ответ, опосредованный ФНО α , способствуя биологической инактивации ФНО α . Этанерцепт также может модулировать биологические ответы, контролируемые дополнительными молекулами, передающими сигнал по нисходящей (например, цитокины, адгезивные молекулы или протеиназы). И эти ответы могут либо стимулировать, либо контролировать ФНО α .

Этанерцепт медленно абсорбируется из места подкожной инъекции, достигая максимальной концентрации приблизительно через 48 часов после введения однократной дозы. Абсолютная биодоступность составляет 76%. При введении дозы этанерцепта дважды в неделю достигаются в 2 раза более высокие равновесные концентрации, чем те, что наблюдаются после однократной дозы. Из организма этанерцепт выводится медленно. Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет около 80 часов. Доза этанерцепта 50 мг один раз в неделю биоэквивалентна дозе 25 мг, введенной два раза в неделю. У пациентов с острой почечной или печеночной недостаточностью возрастания концентрации этанерцепта не наблюдается.

Лекарственные взаимодействия. У взрослых пациентов на фоне комбинированной терапии этанерцептом и анакинрой наблюдалось значительное повышение частоты серьезных инфекций и нейтропении по сравнению с пациентами, которым вводили только этанерцепт. Совместный прием этанерцепта и анакинры не показал клинического преимущества и поэтому не рекомендуется.

Одновременное назначение абатацепта и этанерцепта сопровождалось повышением частоты серьезных нежелательных явлений. Данная комбинация лекарственных препаратов не продемонстрировала клинических преимуществ и поэтому также не рекомендуется.

У больных, которым на фоне лечения сульфасалазином вводили этанерцепт, описано значительное снижение среднего числа лейкоцитов по сравнению с теми пациентами, которые принимали только этанерцепт или только сульфасалазин.

Не наблюдалось нежелательных взаимодействий при совместном назначении этанерцепта с ГК, салицилатами (за исключением сульфасалазина), НПВП, анальгетиками. Метотрексат не влияет на фармакокинетику этанерцепта. Влияние этанерцепта на фармакокинетику метотрексата у человека не изучено. Не обнаружено клинически значимого взаимного влияния на фармакокинетику при одновременном применении дигоксина и этанерцепта, а также варфарина и этанерцепта.

Живые вакцины не следует вводить на фоне лечения этанерцептом. Нет данных о вторичной передаче инфекции через живую вакцину пациентам, получающим этанерцепт.

Побочные действия. Побочные реакции в зависимости от частоты возникновения были сгруппированы следующим образом: очень часто ($> 1/10$), часто ($> 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($> 1/1000$, $< 1/100$), редко ($> 1/10000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), единичные случаи (частоту определить невозможно).

Инфекции и инвазии: очень часто — инфекции (включая инфекции верхних дыхательных путей, циститы, инфекции кожи); нечасто — серьезные инфекции (включая пневмонию, флегмону, септический артрит, сепсис); редко — туберкулез, оппортунистические инфекции (включая инвазивные грибковые, протозойные, бактериальные и атипичные микобактериальные инфекции).

Со стороны системы кроветворения: нечасто — тромбоцитопения; редко — анемия, лейкопения, нейтропения, панцитопения; очень редко — апластическая анемия.

Со стороны иммунной системы: часто — образование аутоантител; редко — аллергические/анафилактические реакции (включая ангионевротический отек, бронхоспазм); в единичных случаях — синдром активации макрофагов.

Со стороны ЦНС: редко — судороги, симптомы демиелинизации в ЦНС, сходные с наблюдающимися при рассеянном склерозе или состоянием локальной демиелинизации, такие как неврит зрительного нерва и поперечный миелит.

Со стороны дыхательной системы: нечасто — интерстициальные заболевания легких (включая пневмонит и фиброз легких).

Со стороны пищеварительной системы: редко — повышение активности печеночных ферментов, аутоиммунный гепатит.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко — ухудшение течения застойной сердечной недостаточности.

Со стороны кожных покровов: часто — зуд; нечасто — рак кожи, не относящийся к меланоме, крапивница, сыпь, псориаз (включая дебют заболевания и пустулезное поражение, в основном подошв и ладоней); редко — кожные формы васкулита (включая лейкоцитокластический васкулит), синдром Стивенса–Джонсона, многоформная эритема, кожные проявления подострой красной волчанки, дискоидная красная волчанка, волчаночноподобный синдром; очень редко — токсический эпидермальный некролиз.

Общие нарушения и реакции в месте введения: очень часто — местные реакции после инъекций (включая кровотечение, образование подкожной гематомы, эритему, зуд, боль, припухлость); часто — лихорадка.

Побочные реакции у детей

Частота и виды побочных реакций у детей с ювенильным идиопатическим полиартритом были похожи на те, что наблюдались у взрослых пациентов с ревматоидным артритом. Отличия от взрослых и дополнительные данные приведены ниже.

Инфекции, которые наблюдались в клинических исследованиях у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом, были мягкой и умеренной степени выраженности, а их виды не противоречили тем, которые обычно встречаются среди амбулаторных больных. Сообщения о тяжелых нежелательных явлениях включали ветряную оспу с симптомами асептического менингита, которые разрешились без осложнений, аппендицит, гастроэнтерит, депрессию/расстройство личности, язвы кожи, эзофагит/гастрит, асептический шок, вызванный стрептококками группы А, сахарный диабет 1-го типа и инфекции мягких тканей и послеоперационных ран. Зарегистрировано 4 сообщения о синдроме активации макрофагов у данных пациентов.

Показания

Ювенильный артрит и юношеский анкилозирующий спондилоартрит. Препарат официально зарегистрирован по показаниям ЮА у детей с 4 лет, псориаз у детей с 8 лет и анкилозирующий спондилит у взрослых. Имеются данные двойного слепого плацебоконтролируемого испытания этанерцепта у детей с ювенильным идиопатическим артритом, в котором показана достоверная эффективность препарата с низким профилем токсичности.

Препарат более эффективен у больных с суставными вариантами заболевания и в меньшей степени — у пациентов с системным ЮА. При суставном варианте ЮА препарат достоверно снижает все показатели активности суставного синдрома, а также показатели, отражающие субъективную оценку боли и активности болезни. Значительно повышаются индекс качества жизни и способность к самообслуживанию. Эффект препарата наступает после 1-го введения и нарастает на протяжении всего периода наблюдения почти у всех больных.

Противопоказания: сепсис или риск возникновения сепсиса; активная инфекция, включая хронические или локализованные инфекции (в т. ч. туберкулез); беременность; период лактации; повышенная чувствительность к этанерцепту или любому другому компоненту лекарственной формы.

С осторожностью следует назначать препарат при демиелинизирующих заболеваниях, застойной сердечной недостаточности, состояниях иммунодефицита, дискразии крови, заболеваниях, предрасполагающих к развитию или активации инфекций (сахарный диабет, гепатиты).

Режим дозирования

Ювенильный артрит. Препарат вводят подкожно. Рекомендуемая доза у взрослых составляет 25 мг 2 раза в неделю с интервалом 3–4 дня. Альтернативная доза — 50 мг 1 раз в неделю.

У детей с массой тела менее 62,5 кг следует использовать этанерцепт в лекарственной форме лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, который позволяет ввести дозу менее 25 мг.

При ювенильном артрите у детей в возрасте 4 года и старше доза определяется из расчета 0,4 мг/кг массы тела (максимальная разовая доза — 25 мг). Препарат вводят 2 раза в неделю с интервалом 3–4 дня между инъекциями.

При псориазе у детей в возрасте 8 лет и старше доза определяется из расчета 0,8 мг/кг массы тела (максимальная разовая доза — 50 мг). Препарат вводят 1 раз в неделю до достижения ремиссии, что длится, как правило, не более 24 недель. Лечение препаратом следует прекратить, если после 12 недель терапии не наблюдается положительной динамики симптомов.

Этанерцепт может назначаться в виде монотерапии в случае неэффективности или непереносимости метотрексата.

Формы выпуска

- Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения 25 и 50 мг.

6.6.3. Антитела к CD20 на В лимфоцитах**РИТУКСИМАБ***

Фармакологические эффекты и механизм действия. Противоопухолевое средство. Представляет собой химерное моноклональное антитело мыши/человека, которое специфически связывается с трансмембранным антигеном CD20. Этот антиген расположен на пре-В лимфоцитах и зрелых В лимфоцитах, но отсутствует на стволовых гемопоэтических клетках, про-В клетках, здоровых плазматических клетках и здоровых клетках других тканей. Антиген экспрессируется более чем в 95% В-клеточных неходжкинских лимфомах. После связывания с антителом CD20 больше не интернализуется и не поступает с клеточной мембраны в окружающую среду. CD20 не циркулирует в плазме в виде свободного антигена и поэтому не конкурирует за связывание с антителами.

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

Ритуксимаб связывается с антигеном CD20 на В лимфоцитах и инициирует иммунологические реакции, опосредующие лизис В-клеток. Возможные механизмы клеточного лизиса включают комплементзависимую цитотоксичность и антителозависимую клеточную цитотоксичность. Наконец, проведенные *in vitro* исследования показали, что ритуксимаб сенсibiliзирует линии В-клеточной лимфомы человека к цитотоксическому действию некоторых химиотерапевтических препаратов.

Фармакокинетические свойства. У больных, получавших препарат путем внутривенной инфузии в дозах 125, 250 или 375 мг/м² поверхности тела (1 раз в неделю) 4 раза, концентрация антител в сыворотке возрастала по мере увеличения дозы. У больных, получавших ритуксимаб в дозе 375 мг/м², после 1-й инфузии средний период полувыведения из сыворотки составил 68,1 часа, максимальная концентрация — 238,7 мкг/мл, а средний плазменный клиренс — 0,0459 л/час. После 4-й инфузии соответствующие показатели составили 189,9 часа, 480,7 мкг/мл и 0,0145 л/час. У больных с положительным эффектом ритуксимаба его сывороточные концентрации до и после 4-й инфузии, а также после лечения были достоверно выше, чем у больных, у которых препарат оказался неэффективен. Сывороточные концентрации препарата отрицательно коррелировали с величиной опухолевой нагрузки. Обычно ритуксимаб можно определить в организме в течение 3–6 месяцев после последней инфузии.

Лекарственные взаимодействия. В настоящее время данных о возможных лекарственных взаимодействиях ритуксимаба нет. При введении других моноклональных антител с диагностической или лечебной целью больным с антителами против белков мыши или антихимерическими антителами могут развиваться аллергические реакции или реакции гиперчувствительности. Переносимость одновременного или последовательного применения ритуксимаба и препаратов, которые могут уменьшить число здоровых В-клеток, точно не установлена. Однако у больных, получавших ритуксимаб в комбинации с химиотерапией по схеме СНОР (циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон), синергидной токсичности не наблюдалось.

Нежелательные явления на фоне терапии ритуксимабом

Побочные явления на фоне терапии ритуксимабом разделены на 2 группы: трансфузионные (во время введения препарата) и отдаленные (зарегистрированные после инфузии препарата).

Трансфузионные реакции возникают в момент введения препарата, к ним относятся:

- озноб;
- слабость;
- одышка;
- тошнота, рвота;
- зуд, крапивница;
- лихорадка;
- гриппоподобный синдром;
- артериальная гипо- и гипертензия.

Трансфузионные реакции обычно возникают во время 1-й инфузии ритуксимаба и не являются показанием к полному прекращению терапии. При возникновении реакции необходимо временно прекратить инфузию препарата и внутривенно капельно ввести метилпреднизолон в дозе 5–10 мг/кг массы тела (в зависимости от тяжести реакции), антигистаминные препараты. Необходимо дождаться полного купирования трансфузионной реакции прежде, чем вновь начать введение препарата. Скорость его введения при возобновлении инфузии должна быть меньше той, при которой развилась трансфузионная реакция.

Трансфузионные реакции возникают реже с каждым последующим введением препарата, в дальнейшем при введении ритуксимаба ГК и антигистаминные препараты могут не потребоваться.

Если после применения глюкокортикоидов и антигистаминных препаратов вновь возникают тяжелые трансфузионные реакции, не позволяющие продолжить введение препарата, лечение ритуксимабом должно быть прекращено.

К **отдаленным** нежелательным эффектам на фоне терапии ритуксимабом относятся:

- инфекции верхних и нижних дыхательных путей, в том числе атипичная пневмония, вызванная пневмоцистами, хламидиями, микоплазмами и вирусами;

- инфекции мочевыводящих путей;
- инфекции кожных покровов;
- сепсис;
- обострение герпетической инфекции;
- лейкопения (нейтропения);
- снижение сывороточной концентрации иммуноглобулинов А, М, G.

Показания. Препарат официально зарегистрирован по показаниям ревматоидный артрит, у детей — неходжкинская лимфома.

В ряде клинических исследований показана высокая эффективность ритуксимаба у взрослых больных ревматоидным артритом, резистентным к терапии «стандартными» иммунодепрессантами и ингибиторам ФНО α , а также при СКВ и узелковом полиартериите (УП).

В ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН имеется опыт применения ритуксимаба у 114 детей с тяжелым ЮА, СКВ, УП, торпидным к терапии ГК, иммунодепрессантами и ингибиторам ФНО α .

Противопоказания

- повышенная чувствительность к ритуксимабу или к белкам мыши;
- наличие значимых очагов острой и хронической инфекции, локальная форма туберкулеза;
- выраженное иммунодефицитное состояние;
- нейтропения.

Схема терапии ритуксимабом

- Для индукции ремиссии ритуксимаб вводят в виде внутривенных инфузий 1 раз в неделю в течение 4 последовательных недель в дозе 375 мг/м² поверхности тела на введение. Скорость введения препарата составляет 2 мл/мин. Перед началом инфузии ритуксимаба внутривенно струйно вводят противорвотный препарат, при необходимости — внутривенно метилпреднизолон в дозе 100 мг.
- Повторное введение ритуксимаба может проводиться через 16–24 нед после первого введения. Схема введения препарата: 1 раз неделю в течение 4 последовательных недель в дозе 375 мг/м² поверхности тела на введение. При нетяжелом обострении или при необходимости поддержания клинико-лабораторной ремиссии ритуксимаб можно вводить дважды с интервалом 2 недели в дозе 375 мг/м² поверхности тела на введение.
- Препарат выпускается в виде концентрата для приготовления раствора для инфузий. Необходимое количество препарата набирают в асептических условиях и разводят до расчетной концентрации (1–4 мг/мл) в инфузионном флаконе (пакете) с 0,9% раствором натрия хлорида для инъекций или 5% раствором декстрозы. Использовать приготовленный раствор необходимо немедленно. Приготовленный раствор ритуксимаба физически и химически стабилен в течение 12 часов при комнатной температуре или не более 24 часов при температуре 2–8°C.

Формы выпуска

- Концентрат для приготовления инфузионного раствора 10 мг/мл во флаконах по 10 и 50 мл.

6.6.4. Ингибиторы рецептора интерлейкина 6

ТОЦИЛИЗУМАБ

Фармакологические эффекты и механизм действия

Тоцилизумаб — рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина 6 (ИЛ 6) из подкласса иммуноглобулинов IgG₁. Тоцилизумаб селективно связывается и подавляет как растворимые, так и мембранные рецепторы ИЛ 6. ИЛ 6 является многофункциональным цитокином, вырабатываемым различными типами

клеток, и участвует в паракринной регуляции, системных физиологических и патологических процессах, таких как стимуляция секреции Ig, активация Т клеток, стимуляция выработки белков острой фазы в печени и стимуляция гемопоэза. ИЛ 6 вовлечен в патогенез различных заболеваний, в том числе воспалительных заболеваний, остеопороза и новообразований.

Нельзя исключить вероятность отрицательного воздействия тоцилизумаба на противоопухолевую и противоифекционную защиту организма. Не известна роль ингибирования рецептора ИЛ 6 в развитии опухолей.

Фармакокинетические свойства

Фармакокинетические параметры тоцилизумаба оценивались с использованием популяционного фармакокинетического анализа данных 75 больных системным ЮИА, получавших инфузию тоцилизумаба (в дозе 8 мг/кг при массе тела ≥ 30 кг или 12 мг/кг при массе тела < 30 кг) каждые 2 недели.

Характерны следующие показатели: расчетная средняя (\pm стандартное отклонение) $AUC_{2\text{нед}}$ — 32200 ± 9960 мкг \times ч/мл, C_{max} и C_{min} — 245 ± 57.2 мкг/мл и 57.2 ± 23.3 мкг/мл, соответственно. Коэффициент кумуляции для C_{min} (12 нед/2 нед) — 3.2 ± 1.3 . C_{min} тоцилизумаба стабилизировалась после 12 недели. Расчетные средние показатели экспозиции тоцилизумаба не отличались в группе пациентов с массой тела ≥ 30 кг и в группе пациентов с массой тела < 30 кг.

После внутривенного введения тоцилизумаб претерпевает двухфазное выведение из системного кровотока. У пациентов с ревматоидным артритом (РА) объем распределения в центральной камере составляет 3,5 л, в периферической камере — 2,9 л, а объем распределения в равновесном состоянии составляет 6,4 л. У детей с системным ЮИА объем распределения в центральной камере составляет 0,94 л, в периферической камере — 1,6 л, а объем распределения в равновесном состоянии составляет 2,54 л.

Общий клиренс тоцилизумаба зависит от концентрации и представляет собой сумму линейного и нелинейного клиренса. Линейный клиренс составляет 12,5 мл/ч у пациентов с РА и 7,1 мл/ч у детей с системным ЮИА. Нелинейный клиренс, зависящий от концентрации, имеет наибольшее значение при низких концентрациях тоцилизумаба. При более высоких концентрациях тоцилизумаба преобладает линейный клиренс в связи с насыщением пути нелинейного клиренса.

Период полувыведения зависит от концентрации при РА. При РА зависимый от концентрации кажущийся $T_{1/2}$ для тоцилизумаба в дозе 4 мг/кг один раз в 4 недели составляет до 11 дней, а для тоцилизумаба в дозе 8 мг/кг один раз в 4 недели — до 13 дней. При системном ЮИА $T_{1/2}$ для тоцилизумаба (в дозе 8 мг/кг для детей с массой тела ≥ 30 кг и в дозе 12 мг/кг для детей с массой тела < 30 кг) на 12 неделе составляет до 23 дней.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Популяционный фармакокинетический анализ клинических исследований не выявил какого-либо воздействия метотрексата, нестероидных противовоспалительных препаратов или кортикостероидов на клиренс тоцилизумаба. В начале или при завершении курса терапии препаратом следует тщательно наблюдать за пациентами, получающими лекарственные средства в индивидуально подобранных дозах, и которые метаболизируются посредством изоферментов CYP4503A4, 1A2 или 2C9 (например, аторвастатин, блокаторы «медленных» кальциевых каналов, теофиллин, варфарин, фенитоин, циклоспорин или бензодиазепины). Для обеспечения терапевтического действия этих препаратов возможно потребуется увеличение их дозы. Учитывая длительный $T_{1/2}$ препарата, действие на активность CYP450 ферментов может сохраняться в течение нескольких недель после прекращения терапии.

Побочное действие

Клинические исследования

Обобщенные данные о нежелательных реакциях, зарегистрированных у больных РА, получавших препарат тоцилизумаб в качестве монотерапии или в комбинации с МТ или другими БПВП представлены в табл. 6 (вся контролируемая популяция).

Ниже представлена дополнительная информация по отдельным нежелательным реакциям.

Таблица 6. Обобщенные данные о нежелательных реакциях, зарегистрированных у больных РА, получавших тоцилизумаб в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другими иммунодепрессантами

Система (орган, класс)	Очень часто	Часто	Нечасто
Инфекции	Верхних дыхательных путей	Флегмона, инфекции, вызванные <i>Herpes simplex</i> 1 типа и <i>Herpes zoster</i>	Дивертикулит
Со стороны системы пищеварения	–	Боли в животе, язвы ротовой полости, гастрит	Стоматит, язва желудка
Со стороны кожи и ее придатков	–	Сыпь, зуд, крапивница	–
Со стороны нервной системы	–	Головная боль, головокружение	–
Изменения лабораторных показателей	–	Повышение активности печеночных трансаминаз, увеличение массы тела	Повышение общего билирубина
Со стороны сердечно-сосудистой системы	–	Повышение АД	–
Со стороны крови и лимфатической системы	–	Лейкопения, нейтропения	–
Со стороны обмена веществ	–	Гиперхолестеринемия	Гипертриглицеридемия
Со стороны организма в целом и реакции в месте введения	–	Периферические отеки	Реакции гиперчувствительности
Со стороны дыхательной системы	–	Кашель, одышка	–
Со стороны органа зрения	–	Конъюнктивит	–
Со стороны мочевыделительной системы	–	–	Нефролитиаз
Со стороны эндокринной системы	–	–	Гипотиреоз

Системный ювенильный идиопатический артрит

Профиль безопасности препарата тоцилизумаб изучался в клиническом исследовании III фазы (двойном слепом плацебоконтролируемом рандомизированном периоде и в продолжающемся открытом расширенном периоде).

В основном нежелательные реакции, наблюдавшиеся у пациентов с системным ЮИА и с РА, по своему характеру не отличались.

Инфекции: в 12-недельном контролируемом периоде исследования частота всех инфекций в группе пациентов, получавших терапию тоцилизумабом, составила 344,7 случаев на 100 пациенто-лет в сравнении с 287 случаями на 100 пациенто-лет в группе пациентов, получавших плацебо. В продолжающемся открытом расширенном периоде исследования (часть II) общая частота инфекций оставалась на уровне 306,6 случаев на 100 пациенто-лет.

В 12-недельном контролируемом периоде исследования частота серьезных инфекций в группе пациентов, получавших тоцилизумаб, составила 11,5 случаев на 100 пациенто-лет.

В продолжающемся открытом расширенном периоде исследования частота серьезных инфекций в группе пациентов, получавших тоцилизумаб, оставалась стабильной на уровне 11,3 случаев

на 100 пациенто-лет. Зарегистрированные серьезные инфекции не отличались от таковых у пациентов с РА, за исключением ветряной оспы и среднего отита.

Инфузионные реакции: реакции, связанные с инфузией, у пациентов с системным ЮИА определялись как любое явление, возникающее во время или в течение 24 ч после инфузии. В 12-недельном контролируемом периоде исследования 4% пациентов, получавших терапию тоцилизумабом, испытывали нежелательные явления, возникавшие во время инфузии.

У одного пациента терапия тоцилизумабом была отменена в связи с развитием серьезного жизнеугрожающего ангионевротического отека.

В 12-недельном контролируемом периоде клинического исследования у 16% пациентов, получавших тоцилизумаб, и у 5,4% пациентов, получавших плацебо, возникло нежелательное явление в течение 24 ч после проведения инфузии. У пациентов, получавших тоцилизумаб, нежелательными явлениями были: сыпь, крапивница (серьезное явление), диарея, дискомфорт в эпигастрии, артралгия, головная боль и др.

У < 1% пациентов, получавших тоцилизумаб в контролируемый и открытый периоды клинического исследования, зарегистрирована клинически значимая реакция гиперчувствительности, связанная с терапией и потребовавшая ее отмены.

Иммуногенность: антитела к тоцилизумабу были выявлены у 2 из 112 обследованных пациентов. У одного из них развилась реакция гиперчувствительности, что привело к отмене лечения.

Изменения со стороны лабораторных показателей

Гематологические нарушения

Нейтрофилы

Системный ювенильный идиопатический артрит

При рутинном мониторинге лабораторных показателей в 12-недельном контролируемом периоде клинического исследования снижение числа нейтрофилов ниже $1 \times 10^9/\text{л}$ возникло у 7% пациентов, получавших препарат тоцилизумаб, и отсутствовало у пациентов, получавших плацебо.

В продолжающемся открытом расширенном периоде исследования снижение числа нейтрофилов ниже $1 \times 10^9/\text{л}$ зарегистрировано у 15% пациентов, получающих препарат тоцилизумаб.

Четкой связи между снижением числа нейтрофилов ниже $1 \times 10^9/\text{л}$ и развитием серьезных инфекционных заболеваний не отмечалось.

Тромбоциты

Системный ювенильный идиопатический артрит

При рутинном мониторинге лабораторных показателей в 12-недельном контролируемом периоде клинического исследования снижение числа тромбоцитов $\leq 100 \times 10^3/\text{мкл}$ возникло у 1% пациентов, получавших препарат тоцилизумаб, и у 3% пациентов, получавших плацебо.

В продолжающемся открытом расширенном периоде исследования снижение числа тромбоцитов ниже $100 \times 10^3/\text{мкл}$ зарегистрировано у 3% пациентов, получающих препарат тоцилизумаб. Данные изменения не сопровождалось развитием эпизодов кровотечения.

Повышение активности «печеночных» трансаминаз

Системный ювенильный идиопатический артрит

При рутинном мониторинге лабораторных показателей в 12-недельном контролируемом периоде клинического исследования повышение активности АЛТ или АСТ в ≥ 3 раза превышающее верхнюю границу нормы, зарегистрировано у 5 и 3% пациентов, получавших тоцилизумаб, соответственно. Данные изменения не обнаружены у пациентов, получавших плацебо.

В продолжающемся открытом расширенном периоде исследования повышение активности АЛТ или АСТ в ≥ 3 раза превышающее верхнюю границу нормы (ВГН), зарегистрировано у 12 и 4% пациентов, получавших тоцилизумаб, соответственно.

Изменение показателей липидного обмена

Системный ювенильный идиопатический артрит

При рутинном мониторинге лабораторных показателей в 12-недельном контролируемом периоде клинического исследования повышение показателя общего холестерина $> 1,5 \times \text{ВГН} - 2 \times \text{ВГН}$ возникало у 1,5% пациентов, получавших препарат тоцилизумаб, и у 0% пациентов, получавших

пациентов. Повышение показателя ЛПНП $> 1,5 \times \text{ВГН} - 2 \times \text{ВГН}$ возникало у 1,9% пациентов, получавших препарат тоцилизумаб, и у 0% пациентов, получавших плацебо.

В продолжающемся открытом расширенном периоде исследования характер и частота повышения показателей липидного обмена соответствовали результатам, зарегистрированным в 12-недельном контролируемом периоде клинического исследования.

Постмаркетинговое наблюдение

Профиль безопасности препарата при постмаркетинговом наблюдении согласуется с данными клинических исследований, за исключением одного случая развития фатальной анафилактической реакции, зарегистрированной при применении препарата тоцилизумаб.

Показания

Системный ювенильный идиопатический артрит

Активный системный ювенильный идиопатический артрит у пациентов в возрасте 2 лет и старше как в виде монотерапии, так и в комбинации с МТ.

Противопоказания

Гиперчувствительность к тоцилизумабу, любому компоненту препарата; активные инфекционные заболевания (в т. ч. туберкулез).

Режим дозирования

Системный ювенильный идиопатический артрит

Внутривенно, капельно, в течение, как минимум, 1 ч 1 раз в 2 недели в дозе:

- 12 мг/кг пациентам с массой тела < 30 кг;
- 8 мг/кг пациентам с массой тела ≥ 30 кг.

Изменение дозы возможно только в случае стойкого изменения массы тела пациента. Препарат тоцилизумаб может применяться как в монотерапии, так и в комбинации с МТ, проводится врачом или медицинской сестрой стерильным 0,9% раствором натрия хлорида в асептических условиях.

Приготовление раствора

Пациенты с массой тела ≥ 30 кг:

1. Рассчитать количество препарата, необходимое для введения пациенту (из расчета 0,4 мл на 1 кг массы тела (0,4 мл/кг)).
2. Из инфузионного флакона (пакета), содержащего 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида (раствор должен быть стерильным и апиrogenным), в асептических условиях отобрать одноразовым стерильным шприцем количество 0,9% раствора натрия хлорида, равное рассчитанному для введения количеству препарата тоцилизумаб.
3. Другим одноразовым стерильным шприцем в асептических условиях из флакона с препаратом тоцилизумаб отобрать рассчитанное количество препарата и ввести его в инфузионный флакон (пакет) с 0,9% раствором натрия хлорида; в результате объем приготовленного раствора должен быть равным 100 мл.
4. Для перемешивания аккуратно перевернуть флакон (пакет) во избежание пенообразования.

Пациенты с массой тела < 30 кг

1. Рассчитать количество препарата, необходимое для введения пациенту (из расчета 0,6 мл на 1 кг массы тела (0,6 мл/кг)).
2. Из инфузионного флакона (пакета), содержащего 50 мл 0,9% раствора натрия хлорида (раствор должен быть стерильным и апиrogenным), в асептических условиях отобрать одноразовым стерильным шприцем количество 0,9% раствора натрия хлорида, равное рассчитанному для введения количеству препарата тоцилизумаб.
3. Другим одноразовым стерильным шприцем в асептических условиях из флакона с препаратом тоцилизумаб отобрать рассчитанное количество препарата и ввести его в инфузионный флакон (пакет) с 0,9% раствором натрия хлорида; в результате объем приготовленного раствора должен быть равным 50 мл.

4. Для перемешивания аккуратно перевернуть флакон (пакет) во избежание пенообразования. Перед введением необходимо осмотреть приготовленный раствор на предмет отсутствия посторонних частиц или изменения окраски.

Следует вводить только прозрачный или опалесцирующий бесцветный или светло-желтый раствор без видимых посторонних частиц.

Правила хранения приготовленного раствора

Приготовленный инфузионный раствор препарата тоцилизумаб физически и химически стабилен в 0,9% растворе натрия хлорида в течение 24 ч при температуре 30°C.

С микробиологической точки зрения приготовленный раствор должен быть использован немедленно.

Если препарат не используется сразу, то время и условия хранения приготовленного раствора являются ответственностью пользователя и не должны превышать 24 ч при температуре 2–8°C и только в том случае, если приготовление раствора проводилось в контролируемых и валидируемых асептических условиях.

Формы выпуска

- Концентрат для приготовления раствора для инфузий 20 мг/мл. По 4 мл (80 мг/4 мл), 10 мл (200 мг/10 мл) или 20 мл (400 мг/20 мл) препарата во флаконы, изготовленные из бесцветного стекла.

6.7. ПРЕПАРАТЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА МИКРОЦИРКУЛЯЦИЮ

ПЕНТОКСИФИЛЛИН

Фармакологические эффекты и механизм действия. Средство, улучшающее микроциркуляцию, ангиопротектор. Механизм действия обусловлен угнетением фосфодиэстеразы и накоплением циклической аденозин-монофосфорной кислоты со снижением концентрации внутриклеточного кальция в гладких мышцах сосудов и в форменных элементах крови. Тормозит агрегацию тромбоцитов и эритроцитов, повышает их эластичность, снижает уровень фибриногена в плазме и усиливает фибринолиз, снижая вязкость крови и улучшая ее реологические свойства. Оказывает слабое миотропное сосудорасширяющее действие, несколько уменьшает общее периферическое сопротивление сосудов и оказывает умеренное положительное инотропное действие. Незначительно расширяет коронарные сосуды. Способствует улучшению снабжения тканей кислородом, в наибольшей степени в конечностях и в центральной нервной системе. При окклюзии пораженных периферических артерий (перемежающейся хромоте) приводит к удлинению дистанции ходьбы, устранению ночных судорог икроножных мышц и болей в покое.

Фармакокинетические свойства. После поступления в кровоток связывается с мембранами эритроцитов, подвергается биотрансформации сначала в эритроцитах, затем в печени с образованием двух основных метаболитов: 1–5-гидроксигексил-3,7-диметилксантина и 1–3-карбоксивопил-3,7-диметилксантина. Выводится преимущественно почками, незначительная часть (4%) — через кишечник. Может выделяться через грудное молоко.

Лекарственные взаимодействия. Усиливает действие гипотензивных и противодиабетических лекарственных средств (дозу препарата следует снизить). При совместном применении с симпатолитиками, ганглиоблокаторами, вазодилататорами возможно понижение артериального давления; с кетолораком, мелоксикамом — повышение протромбинового времени с риском развития кровотечений; с гепарином, фибринолитическими препаратами и антикоагулянтами непрямого действия — усиление противосвертывающего эффекта. Циметидин значительно увеличивает концентрацию пентоксифиллина в крови с повышением вероятности развития побочных эффектов.

Побочные действия. Головная боль, головокружение, нервозность, сонливость или бессонница; тахикардия, приступы стенокардии, аритмия, гипотония; тошнота, рвота, гастралгия, атония кишечника, обострение холецистита, холестатический гепатит, повышение концентрации печеночных ферментов в крови, изменение массы тела, отеки, диспепсические явления; лейкопения, панцитопения, тромбоцитопения, гипофибриногенемия, кровотечения; гиперемия кожных покровов, редко — сыпь, зуд, крапивница. При внутривенном и внутриаrтериальном введении — снижение артериального давления.

Показания. Васкулит при ювенильном артрите.

Противопоказания. Гиперчувствительность к производным метилксантина, острый инфаркт миокарда, обильные кровотечения, геморрагический инсульт, кровоизлияния в сетчатку глаза.

Режим дозирования. Внутривенно вводят из расчета 20 мг на год жизни в сутки. Препарат разводят в 150–200 мл изотонического раствора натрия хлорида или в 5% растворе глюкозы и вводят в течение 90–180 мин. Суточная доза может быть разделена на 2 введения. Внутрь принимают в дозе 50–200 мг 3 раза в сутки после еды, не разжевывая. Курс лечения от 3 нед.

Формы выпуска

- Ампулы, содержащие 200 мг пентоксифиллина.
- Драже, содержащие 100, 200 или 400 мг пентоксифиллина.

6.8. АНТИКОАГУЛЯНТЫ

НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ГЕПАРИНЫ

Фармакологические эффекты и механизм действия. Низкомолекулярные гепарины (средняя молекулярная масса 4000–7000 дальтон) — высокоэффективные антитромботические и слабые противосвертывающие средства прямого действия; компенсируют процессы гиперкоагуляции. Оказывают немедленное, выраженное и пролонгированное антитромботическое действие. Противосвертывающий эффект обусловлен, в первую очередь, связыванием антитромбина плазмы и ингибированием фактора Ха. Обладает высоким отношением анти-Ха-факторной к анти-Па-факторной активности. Незначительно ингибирует образование тромбина. Низкомолекулярные гепарины мало влияют на первичный гемостаз, адгезию и агрегацию тромбоцитов, являются слабыми антикоагулянтами (оказывают незначительное влияние на коагуляционные тесты, обладают минимальным геморрагическим эффектом). В дозах, используемых для профилактики венозных тромбозов, практически не влияют на время кровотечения, свертывания крови и активированное частичное тромбопластиновое время.

Фармакокинетические свойства. Не меняются в зависимости от введенной дозы. При подкожном введении происходит быстрое и почти полное всасывание низкомолекулярного гепарина, биодоступность составляет 90–98%. Максимальная концентрация в сыворотке (ингибирование Ха-фактора свертывания) достигается через 2–6 часов после подкожного введения. Активность в отношении фактора Па незначительна и достигает максимума через 3 ч. В незначительной степени биотрансформируется в печени. Время полувыведения низкомолекулярного гепарина составляет 4–10 часов. Анти-Ха-активность сохраняется в течение 18–24 ч после введения. Период полувыведения после внутривенной инъекции составляет 2 ч. Выводится преимущественно почками, в неизменном виде и в виде метаболитов. Имеются ограниченные клинические данные о прохождении через плаценту и проникновении в грудное молоко. У пациентов с выраженными нарушениями функции почек $T_{1/2}$ увеличивается на 2–3 часа. При проведении гемодиализа выведение не изменяется.

Лекарственные взаимодействия: низкомолекулярные гепарины совместимы с изотоническим раствором натрия хлорида либо изотоническим раствором глюкозы. Не допускается

набирать другие лекарственные вещества в шприц с низкомолекулярным гепарином (дигидроэрготамин — образуются соли и осадок). Необходим тщательный врачебный контроль при одновременном применении медикаментов, повышающих уровень калия в сыворотке крови. Усиливают гипокоагуляцию пероральные антикоагулянты, антагонисты витамина К, фибринолитики и антиагрегантные препараты (например, дикумарол, ацетилсалициловая кислота, дипиридамол, тиклопидин) — возможно развитие геморрагических осложнений. Декстран, фенилбутазон, индометацин, сульфинпиразон, пробенецид, кортикостероиды и цитостатики, этакриновая кислота (в/в введение), пенициллин (в/в введение) могут потенцировать действие гепарина. Одновременное использование с аскорбиновой кислотой, антигистаминными препаратами, сердечными гликозидами (дигоксин), никотиновой кислотой, тетрациклиновыми антибиотиками, нитроглицерином (в/в) может приводить к снижению действия гепарина. При одновременном применении с трициклическими антидепрессантами, в результате связывания препаратов друг с другом возможно обоюдное снижение эффективности.

Побочные действия: со стороны системы кроветворения и свертывания: тромбоцитопения 80 000–150 000 в 1 мкл (обычно исчезает в процессе дальнейшей терапии), кровотечение различной локализации при применении высоких доз (например, мочевого пузыря, реже — кровоизлияния в кору надпочечников), возможны кровоизлияния в кожу и слизистые оболочки, гематомы в месте введения, обратимая эозинофилия. В тяжелых случаях может развиваться коагулопатия потребления (снижение уровня фибриногена). При затяжной тяжелой тромбоцитопении (число тромбоцитов менее 50 000 в мм³) и связанных с ней геморрагических осложнениях может потребоваться отмена препарата.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, повышение активности печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ). Со стороны эндокринной системы: у пациентов с почечной недостаточностью или сахарным диабетом в результате подавления синтеза альдостерона возможно развитие вторичного гипoadлюстеронизма, сопровождающегося метаболическим ацидозом и гиперкалиемией. Аллергические реакции: возможны как общие, так и местные проявления аллергических реакций: крапивница, зуд, одышка, бронхоспазм, ринит, слезотечение, повышение температуры тела, боли в конечностях, редко — анафилактический шок. Местные реакции: на месте инъекции, особенно при нарушении техники введения, возможны местные мелкие кровоизлияния, подкожные гематомы, болезненность; в отдельных случаях — некрозы в месте введения (при этом следует немедленно прекратить введение препарата). Прочие: головная боль, артериальная гипотония или гипертензия, алопеция, остеопороз.

Показания: васкулит при ювенильном артрите с системным началом.

Противопоказания: известная повышенная чувствительность к низкомолекулярному гепарину, производным гепарина или компонентам препарата; нарушения в системе свертывания, гипокоагуляция, геморрагические диатезы, например, гемофилия, пурпура, тромбоцитопения, повышенная проницаемость капилляров (за исключением ДВС-синдрома, не вызванного гепарином); геморрагический инсульт, энцефаломалация, травмы ЦНС, острые внутричерепные кровотечения, аневризмы артерий головного мозга, оперативные вмешательства на центральной нервной системе, спинальная и эпидуральная пункции; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, желудочно-кишечные кровотечения, рак органов брюшной полости; легочные кровотечения, активный туберкулез; тяжелые заболевания печени или поджелудочной железы; тяжелые заболевания почек или почечные кровотечения; неконтролируемая тяжелая артериальная гипертензия (диастолическое давление выше 105 мм рт. ст.); бактериальный (септический) эндокардит.

Режим дозирования. Низкомолекулярные гепарины не являются взаимозаменяемыми, их вводят строго по инструкции! Не рекомендуется в ходе лечения заменять один препарат низкомолекулярного гепарина другим. В зависимости от конкретного препарата низкомолекулярного гепарина препараты вводят только подкожно или подкожно и внутривенно! Нельзя вводить внутримышечно! Подкожно — в дозе 85 анти-Ха Ед/кг массы тела в сутки. Для этого необходимо приподнять (не сдавливая) складку кожи между пупком и гребнем подвздошной кости (передне-латеральные области живота, попеременно в левую и правую), вертикально ввести иглу, провести

пробную аспирацию, чтобы убедиться, что игла не попала в кровеносный сосуд. Складку кожи не расправляют до конца инъекции. Кроме этого, в исключительных случаях, можно проводить инъекции в верхнюю область плеча и в верхнюю область бедра. После инъекции место введения нельзя растирать.

В случае необходимости проводят функциональный анализ анти-Ха активности; образцы крови для этого берут через 3–4 ч после подкожной инъекции, когда достигается максимальный уровень анти-Ха активности в плазме крови. Уровень анти-Ха в плазме крови должен быть в пределах 0,2–0,4 МЕ анти-Ха/мл. Максимальный допустимый уровень 1–1,5 МЕ анти-Ха/мл.

Формы выпуска

- Шприц-ручки для подкожного введения, содержащие 0,3, 0,4 или 0,6 мл низкомолекулярного гепарина.

ВАРФАРИН

Фармакологические эффекты и механизм действия: антикоагулянт непрямого действия. Варфарин подавляет витамин К-зависимый синтез биологически активных форм кальций-зависимых факторов свертывания крови II, VII, IX и X, а также белки C, S и Z в печени. Также варфарин может воздействовать на другие белки, не участвующие в свертывании крови, такие как остеокальцин или протеин Gla.

Фармакокинетические свойства: после приема препарат полностью абсорбируется в желудке и кишечнике. Связь с белками плазмы — 97–99%. Терапевтическая концентрация в плазме — 1–5 мкг/мл (0,003–0,015 ммоль/л). Находится в виде рацемического соединения, при этом в организме человека L-изомер обладает большей активностью, чем правовращающий. Проникает через плаценту, но не секретуруется с грудным молоком. Препарат метаболизируется ферментной системой CYP2C9 с образованием неактивных и слабоактивных метаболитов, которые реабсорбируются из желчи, при этом L-изомер метаболизируется быстрее. $T_{1/2}$ рацемического варфарина составляет 40 ч. Выводится почками.

Лекарственные взаимодействия. НПВП, дипиридамол, вальпроевая кислота, ингибиторы цитохрома P450 (циметидин, хлорамфеникол) повышают риск развития кровотечений. Следует избегать сочетанного применения этих лекарственных средств и варфарина (циметидин можно заменить на ранитидин или фамотидин). При необходимости лечения хлорамфениколом антикоагулянтную терапию следует временно прекратить. Диуретики могут снижать действие антикоагулянтов (в случае выраженного гиповолемического эффекта, который может привести к увеличению концентрации факторов свертывания крови). Ослабляют действие: барбитураты, витамин К, глутетимид, гризеофульвин, диклоксациллин, карбамазепин, миансерин, парацетамол, ретиноиды, рифампицин, сукральфат, феназон, колестирамин. Усиливают: аллопуринол, амиодарон, анаболические стероиды (алкилированные в положении C17), АСК и др. НПВП, гепарин, глибенкламид, глюкогон, даназол, диазоксид, дизопирамид, дисульфирам, изониазид, кетоконазол, кларитромицин, клофибрат, левамизол, метронидазол, миконазол, налидиксовая кислота, нилутамид, омепразол, пароксетин, прогуанил, пероральные гипогликемические ЛС — производные сульфаниламидов, симвастатин, сульфаниламиды, тамоксифен, тироксин, хинин, хинидин, флувоксамин, флуконазол, фторурацил, хинолоны, хлоралгидрат, хлорамфеникол, цефалоспорины, циметидин, эритромицин, этакриновая кислота, этанол. В случае сочетанного применения варфарина с вышеперечисленными препаратами необходимо проводить контроль МНО в начале и в конце лечения и по возможности через 2–3 нед от начала терапии. При использовании ЛС (например, слабительные ЛС), которые могут повысить риск развития кровотечений из-за снижения нормальной коагуляции (ингибирование факторов свертывания крови или ферментов печени), стратегия антикоагулянтной терапии должна определяться возможностью проведения лабораторного контроля. Если возможен частый лабораторный контроль, то при необходимости терапии подобными ЛС дозу варфарина можно уменьшить на 5–10%. Если проведение лабораторного контроля затруднено, в случае необходимости назначения указанных ЛС варфарин следует отменить.

Побочные действия: наиболее часто — кровоточивость. Редко — диарея, повышение активности печеночных трансаминаз, экзема, некроз кожи; васкулиты, выпадение волос. Передозировка. Симптомы: кровоточивость, кровотечения. Лечение: в случае, если протромбиновое время составляет более чем 5% и нет др. возможных источников кровотечения (нефроуролитиаз и др.), коррекции режима дозирования не требуется. При незначительных кровотечениях необходимо снизить дозу препарата или прекратить лечение на короткий срок. В случае развития тяжелого кровотечения — витамин К до восстановления коагулянтной активности. При угрожающих кровотечениях — переливание концентратов факторов протромбинового комплекса, свежезамороженной плазмы, или цельной крови.

Показания: лечение и профилактика тромбоза и тромбоэмболии сосудов, рецидивирующий венозный тромбоз; повторная тромбоэмболия легочной артерии; тромбоз периферических, коронарных и мозговых артерий.

Противопоказания: гиперчувствительность, острое кровотечение, тяжелые заболевания печени или почек, тяжелая артериальная гипертензия, острый ДВС-синдром, дефицит белков С и S, геморрагический диатез, тромбоцитопения, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, кровоизлияние в головной мозг, алкоголизм, почечная недостаточность, беременность.

Режим дозирования. Внутрь, в 1 прием, в одно и то же время суток. Начальная доза — 2,5–5 мг/сут. Дальнейший режим дозирования устанавливают индивидуально в зависимости от результатов определения протромбинового времени или (МНО). Протромбиновое время должно быть увеличено в 2–4 раза по сравнению с исходным, а МНО — достигать 2,2–4,4 (в зависимости от заболевания, опасности тромбоза, риска развития кровотечений и индивидуальных особенностей больного). Перед предстоящим хирургическим вмешательством (при высоком риске тромбоэмболических осложнений) лечение начинают за 2–3 дня до операции. В случае острого тромбоза лечение проводят в комбинации с гепарином до того момента, пока полностью не проявится эффект от пероральной антикоагулянтной терапии (не ранее чем на 3–5 сут лечения). При протезировании клапанов сердца, остром венозном тромбозе вен или тромбоэмболии (на начальных этапах), тромбозе левого желудочка и для профилактики ишемии миокарда нужно стремиться к эффективному действию, отмечающемуся при МНО — 2,8–4. В случае мерцания предсердий и при проведении поддерживающей терапии при тромбозе вен и тромбоэмболии добиваются умеренного противосвертывающего эффекта (МНО 2,8–3). При совместном применении варфарина с АСК показатель МНО должен находиться в пределах 2–2,5. Продолжительность лечения зависит от состояния больного. Лечение можно отменять сразу.

Формы выпуска

- Драже, содержащие 2,5 и 5 мг препарата.

6.9. ИНГИБИТОРЫ ФИБРИНОЛИЗА

ТРАНЕКСАМОВАЯ КИСЛОТА*

Фармакологические эффекты и механизм действия. Гемостатический препарат, ингибитор фибринолиза. Специфически ингибирует активацию плазминогена и его превращение в плазмин. Обладает местным и системным гемостатическим действием при кровотечениях, связанных с повышением фибринолиза (патология тромбоцитов, меноррагии). За счет подавления образования кининов и других активных пептидов, участвующих в аллергических и воспалительных реакциях, обладает противоаллергическим и противовоспалительным действием.

* Не зарегистрирован у детей. Назначения по жизненным показаниям — с разрешения локального этического комитета медицинской организации, при наличии информированного согласия одних родителей и ребенка в возрасте старше 14 лет.

В экспериментальных исследованиях подтверждена собственная анальгезирующая активность транексамовой кислоты, а также потенцирующий эффект в отношении анальгезирующей активности опиоидных анальгетиков.

Фармакокинетика: при приеме внутрь в дозе 0,5–2 г абсорбируется 30–50% препарата. При приеме внутрь в дозах 0,5, 1 и 2 г время достижения C_{\max} — 3 ч, а составляет 5, 8 и 15 мкг/мл, соответственно. Связывание с белками плазмы (профибринолизин) — < 3%.

Распределяется в тканях относительно равномерно (за исключением спинномозговой жидкости, где концентрация составляет 1/10 от плазменной). Проникает через плацентарный барьер и гематоэнцефалический барьер, выделяется с грудным молоком (достигая приблизительно 1% от концентрации в плазме матери). Обнаруживается в семенной жидкости, где снижает фибринолитическую активность, но не влияет на миграцию сперматозоидов. Начальный V_d — 9–12 л. Антифибринолитическая концентрация в различных тканях сохраняется в течение 17 ч, в плазме — до 7–8 ч. Метаболизируется в незначительной степени. Идентифицировано 2 метаболита транексамовой кислоты: N-ацетилированное и дезаминированное производные. Кривая AUC имеет трехфазную форму с $T_{1/2}$ в конечной фазе — 3 ч. Общий почечный клиренс равен плазменному (7 л/ч). Выводится почками (основной путь — клубочковая фильтрация), более 95% — в неизменном виде в течение первых 12 ч.

Фармакокинетика в особых клинических случаях: при нарушениях функции почек существует риск кумуляции транексамовой кислоты.

Лекарственные взаимодействия. При совместном применении с гемостатическими препаратами и гемокоагулазой возможна активация тромбообразования. Раствор для внутривенного введения фармацевтически несовместим с препаратами крови, растворами, содержащими пенициллин, урокиназой, гипертензивными средствами (норэпинефрином, дезоксиэпинефрином гидрохлоридом, метармином битартратом), тетрациклинами, дипиридамолом, диазепамом.

Побочные действия

- *Таблетки:* могут наблюдаться тошнота, рвота, изжога, диарея, сыпь, кожный зуд, снижение аппетита, сонливость, головокружение. Может возникнуть нарушение цветовосприятия; редко — тромбоз, тромбоэмболия.
- *Раствор для в/в введения:* аллергические реакции (сыпь, кожный зуд, крапивница), диспептические явления (анорексия, тошнота, рвота, изжога, диарея), головокружение, слабость, сонливость, тахикардия, боль в грудной клетке, гипотензия (при быстром в/в введении), нарушение цветового зрения, нечеткость зрительного восприятия; тромбоз или тромбоэмболия (риск развития минимален).

Показания

- *Таблетки:* кровотечения или риск кровотечений на фоне: усиления местного фибринолиза (маточные, в т. ч. на фоне болезни Виллебранда и других коагулопатий, носовые, желудочно-кишечные кровотечения, гематурия, кровотечения после простатэктомии, конизации шейки матки по поводу карциномы, экстракции зуба у больных с геморрагическим диатезом); усиления генерализованного фибринолиза (наследственный ангионевротический отек, аллергические заболевания (экзема, аллергические дерматиты, крапивница, лекарственная и токсическая сыпь); воспалительные заболевания (тонзиллит, фарингит, ларингит, стоматит, афты слизистой оболочки полости рта).
- *Раствор для внутривенного введения:* кровотечения или риск кровотечений на фоне усиления фибринолиза, как генерализованного (кровотечения во время операций и в послеоперационном периоде, геморрагические осложнения фибринолитической терапии, тромбоцитопеническая пурпура), так и местного (кровотечения носовые, легочные, желудочно-кишечные, гематурия; хирургические манипуляции при системной воспалительной реакции (сепсис, перитонит, панкреонекроз, шок различной этиологии и другие критические состояния).

Противопоказания:

- повышенная чувствительность к препарату;
- субарахноидальное кровоизлияние.
- С осторожностью: тромбозы (тромбоз сосудов головного мозга, инфаркт миокарда, тромбофлебит) или угроза их развития; тромбогеморрагические осложнения (в сочетании с гепарином и непрямые антикоагулянтами); нарушение цветового зрения; гематурия из верхних отделов мочевыводящих путей (возможна обструкция кровяным сгустком); почечная недостаточность (возможна кумуляция).

Режим дозирования**Таблетки**

- При местном фибринолизе назначают по 1000–1500 мг 2–3 раза в сутки.
- При кровотечениях на фоне болезни Виллебранда и других коагулопатий — 1000–1500 мг 3–4 раза в сутки. Продолжительность курса лечения — 3–10 дней.
- При носовых кровотечениях назначают по 1000 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней.
- Больным с коагулопатиями после экстракции зуба назначают по 1000–1500 мг 3–4 раза в сутки в течение 6–8 дней.
- При наследственном ангионевротическом отеке назначают по 1000–1500 мг 2–3 раза в сутки постоянно или с перерывами в зависимости от наличия продромальных симптомов.
- При симптомах аллергии и воспаления — по 1000–1500 мг 2–3 раза в сутки в течение 3–9 дней, в зависимости от тяжести состояния.
- При генерализованном фибринолизе терапию начинают с парентерального (в/в) введения транексамовой кислоты с последующим переходом на пероральный прием по 1000–1500 мг 2–3 раза в сутки.
- В случае нарушения выделительной функции почек необходима коррекция режима дозирования: при концентрации креатинина в крови 120–250 мкмоль/л назначают по 1000 мг 2 раза в сутки; при концентрации креатинина 250–500 мкмоль/л назначают по 1000 мг 1 раз в сутки; при концентрации креатинина более 500 мкмоль/л назначают по 500 мг 1 раз в сутки.

Раствор для в/в введения. Внутривенно (капельно, струйно).

- При генерализованном фибринолизе вводят в разовой дозе 15 мг/кг каждые 6–8 ч, скорость введения — 1 мл/мин.
- При местном фибринолизе рекомендуется введение препарата в дозе 250–500 мг 2–3 раза в сутки.
- При высоком риске развития кровотечения, при системной воспалительной реакции — в дозе 10–11 мг/кг за 20–30 мин до вмешательства.
- Больным с коагулопатиями перед экстракцией зуба вводят в дозе 10 мг/кг, после экстракции зуба назначают прием внутрь таблетированной формы препарата.
- В случае нарушения выделительной функции почек необходима коррекция режима дозирования в зависимости от концентрации креатинина в крови: при концентрации креатинина в крови 120–250 мкмоль/л назначают по 10 мг/кг 2 раза в сутки; при 250–500 мкмоль/л — по 10 мг/кг 1 раз в сутки; при >500 мкмоль/кг — по 5 мг/кг 1 раз в сутки.

Формы выпуска

- Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. В 1 таблетке активное вещество — транексамовая кислота (250 мг), вспомогательные вещества — ядро (МКЦ; гипролоза, карбоксиметилкрахмал натрия, тальк, кремния диоксид коллоидного, кальция стеарат), оболочка (гипромеллоза, титана диоксид, тальк, макрогол).
- Раствор для внутривенного введения 1 л: активное вещество — транексамовая кислота (50 г), вспомогательные вещества — вода для инъекций (до 1 л).

ПРИЛОЖЕНИЯ

ПРИЛОЖЕНИЕ 1. ОПРОСНЫЙ ЛИСТ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ РЕБЕНКА (СНАQ)

1	ОПРОСНЫЙ ЛИСТ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ РЕБЕНКА (СНАQ)					
2	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».					
3		Без затруднений	Умеренные затруднения	Серьезные трудности	НЕ может выполнить	Нельзя оценить
4	ОДЕВАНИЕ И ТУАЛЕТ					
5	Может ли Ваш ребенок:					
6	- одеться, включая завязывание шнурков и застёгивание пуговиц?					
7	- вымыть шампунем свои волосы?					
8	- снять носки?					
9	- подстричь ногти?					
10	ПОДЪЕМ					
11	Может ли Ваш ребенок:					
12	- встать с низкого кресла или пола?					
13	- лечь и встать с постели, либо встать в детской кроватке?					
14	ЕДА					
15	Может ли Ваш ребенок:					
16	- порезать кусок мяса?					
17	- поднести ко рту чашку или стакан?					
18	- открыть новую коробку с кукурузными хлопьями?					
19	ХОДЬБА					
20	Может ли Ваш ребенок:					
21	- ходить вне дома по ровной земле?					
22	- подняться на 5 ступеней?					
23	* Укажите, какие ПРИСПОСОБЛЕНИЯ использует Ваш ребенок, выполняя указанные функции:					
24	- Трость		- При одевании (пуговичный крючок, крючок для молнии, обувной рожок с длинной ручкой и т.д.)			
25	- Ходилки		- Толстый карандаш или специальные приспособления			
26	- Костыли		- Специальное или возвышенное кресло			
27	- Инвалидное кресло		- Другие (уточните: _____)			
28	* Укажите, при каких ежедневных действиях ребенка ему требуется ИЗ-ЗА БОЛЕЗНИ дополнительная помощь других лиц :					
29	- Одевание и Туалет		- Еда			
30	- Подъем		- Ходьба			

31		Без загрузнений	Умеренные загрузнения	Серьезные трудности	НЕ может выполнить	Нельзя оценить
32	ГИГИЕНА					
33	Может ли Ваш ребенок:					
34	- вымыть и вытереть всё тело?					
35	- войти и выйти из ванны?					
36	- сесть и встать с унитаза или горшка?					
37	- чистить зубы?					
38	- причесаться?					
39	ДОСТАТЬ ЧТО-ЛИБО					
40	Может ли Ваш ребенок:					
41	- взять на уровне головы и опустить вниз тяжелую вещь (большую игру, книги)?					
42	- нагнуться и поднять с пола одежду или лист бумаги?					
43	- надеть свитер через голову?					
44	- повернув шею, посмотреть назад?					
45	СЖАТИЕ					
46	Может ли Ваш ребенок:					
47	- писать ручкой/карандашом?					
48	- открыть дверь автомобиля?					
49	- открыть ранее вскрытую банку?					
50	- открыть и закрыть водопроводный кран?					
51	- отворить дверь, предварительно повернув дверную ручку?					
52	ФУНКЦИИ					
53	Может ли Ваш ребенок:					
54	- выполнить поручения вне дома, ходить в магазин?					
55	- войти и выйти из машины, детской машины, школьного автобуса?					
56	- ездить на велосипеде?					
57	- выполнять работу по дому (мыть посуду, выносить мусор, пылесосить, работать во дворе, убирать постель и комнату)?					
58	- бегать и играть?					
59	*Укажите ПРИСПОСОБЛЕНИЯ, необходимые ребенку при выполнении следующих функций:					
60	- приподнятое сидение унитаза			- специальная перекладина в ванной комнате		
61	- специальное сидение в ванной			- предметы с длинной ручкой, чтобы что-либо достать?		
62	- консервный нож (если банка уже вскрыта)			- предметы с длинной ручкой для мытья в ванной ?		
63	* Укажите повседневные функции, при выполнении которых ребенок ИЗ-ЗА БОЛЕЗНИ нуждается в дополнительной помощи других лиц:					
64	- гигиена			- сжатие и открывание предметов		
65	- для того, чтобы что-нибудь достать			- выполнение поручений и работа по дому		
66	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					
67	Без боли	0	—————	100	Очень сильная боль	
68	ФИНАЛЬНАЯ ОЦЕНКА: учитывая все негативные стороны болезни, дайте общую оценку состояния здоровья Вашего ребенка, отмечая это на специальной линии.					
69	Очень хорошее	0	—————	100	Очень плохое	

Оценка индекса функциональной недостаточности проводится с помощью родительской версии специального опросника CHAQ (the Childhood Health Assessment Questionnaire). Данный опросник (30 вопросов) состоит из 2 разделов: оценка функционального статуса и уровня дискомфорта (боли) у больного. Функциональная активность больных оценивается по 8 следующим шкалам: «Одевание», «Подъем», «Еда», «Ходьба», «Гигиена», «Дотягивание», «Сила сжатия», «Активность». Оценку проводят по 3 направлениям: трудности при выполнении ежедневных действий, необходимость использования дополнительных приспособлений и (или) помощи других лиц. На каждый вопрос предложено 4 варианта ответов (без затруднений, умеренные затруднения, серьезные трудности, не может выполнить). При невозможности дать ответ на поставленный вопрос существует вариант ответа «Нельзя оценить». Минимальное значение индекса функциональной недостаточности — 0, максимальное — 3. Чем меньше значение, тем лучше функциональная способность пациента.

П Р А В А Я	Поставьте метку в клетке, если имеется симптом						Л Е В А Я
	Отек	Боль	ОД		Отек	Боль	
				ДМС V			
				Тазобедренный			
				Коленный			
				Голеностопный			
				Подтаранные суставы			
				Межплюсневые суставы			
				ПФС I			
				ПФС II			
				ПФС III			
				ПФС IV			
				ПФС V			
				СПС I			
				СПС II			
				СПС III			
				СПС IV			
				СПС V			
				Шейный отдел позвоночника			
				Грудной отдел позвоночника			
				Поясничный отдел позвоночника			
				Крестцово-подвздошные сочленения			

ОБЩАЯ ОЦЕНКА ВРАЧОМ ТЕКУЩЕЙ АКТИВНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Неактивное

Очень тяжелое

0 |-----| 100 мм

Число суставов с активным артритом _____

Число суставов с ограничением движений _____

Выраженность болевого синдрома оценивают по 100 мм визуальной аналоговой шкале (ВАШ), где 0 мм соответствует отсутствию боли, 100 мм — очень сильной боли.



ПРИЛОЖЕНИЕ 3. КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВОРЕВМАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ЮА

Педиатрические критерии Американской коллегии ревматологов

Эффективность терапии ювенильного артрита оценивается по **педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКР_{педи})**.

Для оценки эффекта по критериям АКР_{педи} 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 АКР_{педи} 30, 50 и 70 определяются как улучшение, соответственно, на 30, 50 или 70 % по сравнению с исходным значением не менее, чем 3 из 6 показателей при возможном ухудшении на 30 % не более чем 1 показателя.

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

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

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

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

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

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

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

СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cassidy J. T., Petty R. E., Laxer R. M., Lindsley C. B. Textbook of pediatric rheumatology. 6th ed. *Philadelphia: Saunders Elsevier*. 2010. P. 794.
2. Баранов А. А. Педиатрия. Клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009. С. 387–420.
3. Алексеева Е. И., Литвицкий П. Ф. Ювенильный ревматоидный артрит. Этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения. М.: ВЕДИ. 2007. 360 с.
4. Алексеева Е. И., Валиева С. И., Бзарова Т. М. Эффективность и безопасность повторных курсов лечения ритуксимабом тяжелого рефрактерного ювенильного ревматоидного артрита. *Вопросы современной педиатрии*. 2009; 8 (5): 14–25.
5. Duckers G., Niehues T. The importance of biologicals in the treatment of SoJIA. *Z. Rheumatol*. 2010; 69 (6): 505–515.
6. Horneff G. Juvenile arthritides. *Z. Rheumatol*. 2010; 69 (8): 719–736.
7. Bergman G. J., Hochberg M. C., Boers M. et al. Indirect comparison of tocilizumab and other biologic agents in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. *Semin. Arthritis Rheum*. 2010; 39 (6): 425–441.
8. Nam J. L., Winthrop K. L., van Vollenhoven R. F. et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. *Ann. Rheum. Dis*. 2010; 69 (6): 976–986.
9. Papagoras C., Voulgari P. V., Drosos A. A. Strategies after the failure of the first anti-tumor necrosis factor alpha agent in rheumatoid arthritis. *Autoimmun. Rev*. 2010; 9 (8): 574–582.
10. Jones G. The Ambition trial: tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis. *Expert. Rev. Clin. Immunol*. 2010; 6 (2): 189–195.
11. Frey N., Grange S., Woodworth T. Population pharmacokinetic analysis of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis. *J. Clin. Pharmacol*. 2010; 50 (7): 754–766.
12. Hirabayashi Y., Ishii T., Harigae H. Clinical efficacy of tocilizumab in patients with active rheumatoid arthritis in real clinical practice. *Rheumatol. Int*. 2010; 30 (8): 1041–1048.
13. De Benedetti F., Brunner H., Ruperto N. et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N. Engl. J. Med*. 2012; 367 (25): 2385–2395.
14. Алексеева Е. И., Денисова Р. В., Валиева С. И. и соавт. Эффективность и безопасность тоцилизумаба у больных тяжелым системным ювенильным идиопатическим артритом. *Вопросы современной педиатрии*. 2011; 10 (3): 24–31.
15. Furst D. E., Keystone E. C., Braun J. et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2010. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70 (Suppl. 1): i2–i36.
16. Otten M., Prince F., Twilt M. et al. Delayed clinical response in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with etanercept. *J. Rheumatol*. 2010; 37: 665–667.
17. Lovell D. J., Reiff A., Ilowite N. T. et al. Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008; 58 (5): 1496–1504.
18. McInnes I. B., O'Dell J. R. State-of-the-art: rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis*. 2010; 69 (11): 1898–1906.
19. Klein A., Horneff G. Treatment strategies for juvenile idiopathic arthritis. *Expert. Opin. Pharmacother*. 2009; 10 (18): 3049–3060.

20. Lovell D.J., Ruperto N., Reiff A. et al. Long-term efficacy and safety of adalimumab for up to 6 years in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2011; 63 (10 Suppl): S99.
21. Breda L., Del Torto M., De Sanctis S., Chiarelli F. Biologics in children's autoimmune disorders: Efficacy and safety. *Eur J Pediatr.* 2011; 170 (2): 157–167.
22. Foeldvari I., Nielsen S., Kummerle-Deschner J. et al. Tumor necrosis factor-alpha blocker in treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis refractory to second-line agents: results of a multinational survey. *J. Rheumatol.* 2007; 34 (5): 1146–1150.
23. Ruperto N., Lovell D.J., Reiff A., Gamir M., Higgins G., Kone-Paut I. et al. Long-term efficacy and safety of adalimumab in 4–12 year old patients with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol. Online J.* 2011; 9 (Suppl 1): O26.
24. Lahdenne P., Vahasalo P., Honkanen V. Infliximab or etanercept in the treatment of children with refractory juvenile idiopathic arthritis: an open label study. *Ann Rheum Dis.* 2003; 62 (3): 245–247.
25. Heiligenhaus A., Michels H., Schumacher C. et al. Evidence-based, interdisciplinary guidelines for anti-inflammatory treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int.* 2012; 32 (5): 1121–1133.
26. Beukelman T., Patkar N.M., Saag K.G. et al. 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 (4): 465–482.
27. Wallace C.A., Giannini E.H., Huang B. et al. American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2011; 63 (7): 929–936.
28. Petty R.E., Southwood T.R., Manners P., Baum J. et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol.* 2004; 31 (2): 390–392.

СОДЕРЖАНИЕ

Глава 1. Ювенильный артрит	5
1.1. Характеристика понятия	5
1.2. Эпидемиология	5
1.3. Классификация	5
1.3.1. Классификация ILAR ювенильного идиопатического артрита	7
1.4. Этиология и патогенез	9
1.5. Патоморфология	10
1.6. Клиническая картина	11
1.6.1. Ювенильный артрит с системным началом	11
1.6.2. Ювенильный ревматоидный артрит, серопозитивный	13
1.6.3. Ювенильный полиартрит, серонегативный	14
1.6.4. Псориатический артрит	14
1.6.5. Артрит, ассоциированный с энтезитом	15
1.6.6. Пауциартикулярный ювенильный артрит	16
1.6.7. Поражение глаз при ЮА	16
1.7. План обследования пациента с подозрением на ювенильный артрит	17
1.7.1. Пациент с системными проявлениями	17
1.7.2. Пациент с олиго- и полиартритом без системных проявлений	19
1.8. Дифференциальный диагноз	21
Глава 2. Виды и условия оказания медицинской помощи пациентам с ювенильным артритом	31
Глава 3. Протокол ведения пациентов с ювенильным артритом	36
3.1. Ведение пациента с ЮА в амбулаторно-поликлинических условиях	36
3.1.1. Ведение пациента, получающего иммунодепрессанты	36
3.1.2. Ведение пациента, получающего генно-инженерные биологические препараты	37
3.1.3. Ведение всех пациентов с ювенильным артритом	41
3.2. Ведение пациента с ЮА в стационарных условиях	41
3.2.1. Ведение пациента с ювенильным артритом с системным началом	42
3.2.2. Ведение пациента с гемофагоцитарным синдромом	45
3.2.3. Ведение пациента с юношеским полиартритом	46
3.2.4. Ведение пациента с пауциартикулярным юношеским артритом	48
3.2.5. Ведение пациента с увеитом, ассоциированным с ювенильным артритом ...	50
3.2.6. Ведение пациента с артритом, ассоциированным с энтезитом и подтвержденным сакроилеитом	52
3.3. Ведение пациента, получающего генно-инженерные биологические препараты ...	53
3.3.1. Ведение пациента, получающего тоцилизумаб	53

3.3.2. Ведение пациента, получающего ритуксимаб	55
3.3.3. Ведение пациента, получающего ингибиторы ФНО α и абатацепт.	57
3.4. Обследование пациентов с подтвержденным диагнозом «Ювенильный артрит» за весь период госпитализации	58
3.4.1. Пациенты в стадии активной болезни. Инициация (или коррекция) лечения иммунодепрессантами и/или генно-инженерными биологическими препаратами.	58
3.4.2. Пациенты в стадии неактивной болезни, получающие НПВП, ГК, иммунодепрессанты и генно-инженерные биологические препараты	59
3.5. Немедикаментозное лечение	60
Глава 4. Прогноз	61
Глава 5. Клинические наблюдения	62
Глава 6. Лекарственные средства, применяемые для лечения ювенильного артрита у детей.	71
6.1. Нестероидные противовоспалительные препараты	71
6.2. Глюкокортикоиды	76
6.3. Иммуноглобулин человеческий нормальный	81
6.4. Цитотоксические иммунодепрессанты	83
6.5. Нецитотоксические иммунодепрессанты	85
6.6. Генно-инженерные биологические препараты	89
6.6.1. Блокаторы ко-стимуляции Т лимфоцитов.	89
6.6.2. Ингибиторы ФНО α	91
6.6.3. Антитела к CD20 на В лимфоцитах	96
6.6.4. Ингибиторы рецептора интерлейкина 6	98
6.7. Препараты, влияющие на микроциркуляцию	103
6.8. Антикоагулянты	104
6.9. Ингибиторы фибринолиза	107
Приложения	110
Приложение 1. Опросный лист состояния здоровья ребенка (СНАQ)	110
Приложение 2. Оценка активности суставного синдрома.	113
Приложение 3. Критерии оценки эффективности противоревматической терапии у пациентов с ЮА.	115
Список рекомендуемой литературы	116

Научное издание

Клинические рекомендации для педиатров

ДЕТСКАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ
Ювенильный артрит

Под редакцией А.А. Баранова, Е.И. Алексеевой

Подписано в печать 14.01.2013.
Формат 60x84/8. Усл. печ. л. 13,95.
Тираж 5000 экз. Заказ 120253.

Издательство «ПедиатрЪ»
119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2/62
Тел./факс: 8 (499) 132-72-04

Отпечатано ООО «Ларго»
117342, Москва, Севастопольский пр-т, д. 56/40