

Е.И. Алексеева, Т.М. Бзарова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Алгоритм диагностики и лечения ювенильного артрита

Контактная информация:

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

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-02-97

Статья поступила: 29.11.2010 г., принята к печати: 13.12.2010 г.

Статья посвящена одному из самых распространенных ревматических заболеваний — ювенильному артриту (ЮА). Рассматриваются основные вопросы эпидемиологии, классификации, патогенеза, более подробно — клиническая картина разных вариантов течения ЮА, диагностика и дифференциальный диагноз. В разделе лечение дано описание препаратов, применяемых при ЮА, представлен алгоритм дифференцированного лечения заболевания. Отдельно описаны подходы к биологической терапии, условия назначения и ведение больных, получающих генно-инженерные биологические препараты.

Ключевые слова: дети, ювенильный ревматоидный артрит, ювенильный артрит, лечение, инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, ритуксимаб, абатацепт, тоцилизумаб.

78

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.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

ЮА — одно из наиболее частых и самых инвалидирующих 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 РФ у детей до 18 лет заболеваемость достигает 62,3, первичная — 16,2 на 100 тыс., в том числе у подростков соответствующие показатели составляют 116,4 и 28,3, а у детей до 14 лет — 45,8 и 12,6. Чаще ревматоидным артритом (РА) страдают девочки. Смертность — в пределах 0,5–1%.

КЛАССИФИКАЦИЯ

В Международной классификации болезней Десятого пересмотра (МКБ-10) юношеский 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.

Существует еще 3 классификации заболевания: классификация ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА) Американской коллегии ревматологов (АКР), классификация ЮХА (ювенильного хронического артрита) Европейской лиги против ревматизма, классифи-

Ye.I. Alekseyeva, T.M. Bzarova

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Algorithm of diagnostics and treatment of juvenile arthritis

The theme of the article is one of the most wide-spread rheumatologic diseases — juvenile arthritis (JA). It highlights main questions on epidemiology, classification, pathogenesis of the disease. Authors describe clinical symptoms of different types of JA, diagnostics and differential diagnosis. There is a part of an article with information on drugs used in patients with JA and the algorithm of differentiated treatment of a disease is presented. Authors paid special attention to approaches to biological therapy, conditions for the treatment and management of patients treated with genetically engineered biological drugs.

Key words: children, juvenile rheumatoid arthritis, juvenile arthritis, treatment, infliximab, adalimumab, etanercept, rituximab, abatacept, tocilizumab.

кация ЮИА (ювенильного идиопатического артрита) Международной лиги ревматологических ассоциаций (табл. 1). Сравнительная характеристика всех классификационных критериев представлена в табл. 2.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Первичный антиген не известен. Чужеродный антиген поглощается и перерабатывается антигенпрезентирующими клетками (дендритными, макрофагами, В лимфоцитами и др.), которые, в свою очередь, презентуют его (или информацию о нем) Т лимфоцитам. Взаимодействие антигенпрезентирующей клетки с CD4+ лимфоцитами стимулирует синтез ими соответствующих цитокинов. Интерлейкин (ИЛ) 2, вырабатывающийся 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 IgG плазматическими клетками, повышает активность естественных киллеров (NK) и активирует макрофаги. ИЛ 4, синтезирующийся Th2 клетками, вызывает активацию гуморального звена иммунитета (проявляется возрастающим синтезом антител), стимуляцию эозинофилов и тучных клеток, а также развитие аллергических реакций.

Патологический процесс при ЮА начинается в синовиальной оболочке сустава с нарушения микроциркуляции и поражения клеток, выстилающих синовиальную мембрану. В ответ на это в организме больного образуются измененные IgG, которые воспринимаются собственной иммунной системой как аутоантигены. Имунокомпетентные клетки, в том числе плазматические клетки синовиальной оболочки сустава, в ответ вырабатывают антитела — анти IgG. Эти антитела, названные ревматоидным фактором (РФ), в присутствии комплемента взаимодействуют с аутоантигеном, и происходит формирование иммунных комплексов. Циркулирующие иммунные комплексы оказывают повреждающее воздействие как на эндотелий сосудов, так и на окружающие ткани. В первую очередь страдает синовиальная оболочка сустава, в результате чего развивается артрит. В синовиальной жидкости и тканях сустава при этом образуется избыточное количество провоспалительных цитокинов. Активация синтеза таких цитокинов (ИЛ 1, ИЛ 6, ИЛ 8, ИЛ 17, ФНО α) лежит в основе системных проявлений ревматоидного артрита. ИЛ 6 регулирует трансформацию В лимфоцитов в плазматические клетки, стимулирует образование ревматоидного фактора, вызывает гипергаммаглобулинемию,

Таблица 1. Классификации ювенильного артрита

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 Ювенильный ревматоидный артрит (РФ+)	Полиартикулярный РФ– Полиартикулярный РФ+
Олиго-(пауци-)арттикулярный	Олиго-(пауци-)арттикулярный	Олигоарттикулярный Персистирующий Прогрессирующий
	Ювенильный псориатический артрит	Псориатический артрит
	Ювенильный анкилозирующий спондилит	Энтезитный артрит
		Другие артриты

Таблица 2. Характеристика классификационных критериев ювенильного артрита

Характеристики	ACR	EULAR	ILAR
Критерии	Клинические дебют и течение	Клинические и серологические (РФ) только дебют	Клинические и серологические (РФ) дебют и течение
Тип дебюта	Три	Шесть	Семь
Подтип течения	Девять	Нет	Два
Возраст дебюта артрита	≤ 16 лет	≤ 16 лет	≤ 16 лет
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

способствует гиперпродукции белков острой фазы воспаления — С-реактивного белка (СРБ) и фибриногена. Велика вероятность того, что фактор некроза опухоли (ФНО) α , ИЛ 17 и другие провоспалительные цитокины являются основными факторами трансформации острого иммунного воспаления (свойственного ранней стадии РА) 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. Таким образом, ИЛ 17 в целом вносит деструктивный вклад в развитие остеопороза при РА. Нарушение процессов остеогенеза различного происхождения сочетается с выраженными изменениями продукции таких цитокинов, как ИЛ 1, ИЛ 6, ИЛ 8, ИЛ 17, ФНО.

Усиление новообразования сосудов (ангиогенез), возникающее вследствие действия на ткани цитокинов, также увеличивает деструкцию хряща.

Таким образом, паннус, или «плащ», закрывающий поверхность суставного хряща, препятствует нормальным процессам обмена и усиливает деструкцию костно-хрящевых образований.

ПАТОМОРФОЛОГИЯ

ЮА 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 происходят эрозия и постепенное разрушение суставного хряща.

Стойкие повреждения суставного хряща при ювенильном ревматоидном артрите возникают позднее, чем при РА взрослых; более того, у многих детей с ЮРА стойкое поражение суставов никогда не формируется, несмотря на длительно протекающий синовит.

Деструкция суставных структур чаще развивается у детей с положительной по РФ формой ЮРА 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 миоцит. В зонах костей, прилежащих к пораженным суставам, могут отмечаться остеопороз, периостит, ускоренный рост эпифизов и преждевременное исчезновение эпифизарного хряща.

Ревматоидные узелки встречаются у детей реже, чем у взрослых, возникают главным образом у больных, имеющих РФ; 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.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Существует несколько вариантов течения ЮА:

Юношеский артрит с системным началом (10–20% случаев)

- Развивается в любом возрасте.
- Мальчики и девочки болеют с одинаковой частотой.
- Начало — острое или подострое.
- Лихорадка — 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, на боковых поверхностях туловища, ягодицах и конечностях. В ряде случаев сыпь может быть уртикарной или геморрагической.
- 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.

Осложнения юношеского артрита с системным началом:

- **Сердечно-легочная недостаточность.**
- **Синдром активации макрофагов** (или гемофагоцитарный синдром):
 - резкое ухудшение состояния;
 - гектическая лихорадка;
 - полиорганная недостаточность;
 - геморрагическая сыпь;
 - кровотечение из слизистых оболочек;
 - нарушение сознания, кома;
 - лимфаденопатия, гепатоспленомегалия;
 - тромбоцитопения, лейкопения, снижение СОЭ, повышение сывороточного уровня триглицеридов, ферритина, трансаминаз, повышение содержания

ОРЕНСИЯ® –

**время новых возможностей
терапии РА и ЮИА**



ОРЕНСИЯ
(абатацепт)

Откройте новые возможности



Bristol-Myers Squibb

Адрес: ООО «Бристол-Майерс Сквибб»
105064, Россия, г. Москва, ул. Земляной Вал, д. 9
Телефон: +7 (495) 755-92-67

фибриногена и продуктов деградации фибрина (ранний доклинический признак), снижение уровня факторов свертывания крови II, VII, X;

- в пунктате костного мозга — большое количество макрофагов, фагоцитирующих гемопоэтических клеток;
- провоцируется вирусами (цитомегаловирусом — ЦМВ, вирусом Эпштейна–Барр, герпеса и др.), лекарственными препаратами (нестероидными противовоспалительными — НПВП, солями золота, сульфасалазином и др.);
- возможен летальный исход.
- **Амилоидоз.** Частота амилоидоза при ЮРА от 0,14 (в США) до 20% (в Европе и России). Амилоид откладывается в стенках сосудов, в 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).

Ювенильный ревматоидный артрит, серопозитивный (около 10% случаев)

- Развивается у детей в возрасте от 8 до 15 лет.
- Чаще болеют девочки (80%). Этот вариант является РА 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 развиваются 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.

Осложнения ювенильного ревматоидного артрита, серопозитивного:

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

Юношеский полиартрит, 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 ряде случаев заболевание сопровождается субфебрильной лихорадкой и лимфаденопатией.

Осложнения юношеского полиартрита, серонегативного:

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

Пауциартикулярный юношеский артрит

(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.

Осложнения пауциартикулярного юношеского артрита:

- асимметрия роста конечностей в длину;
- инвалидизация по состоянию опорно-двигательного аппарата, глаз.

Поражение глаз при ювенильном артрите

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

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;
- панuveит.

В зависимости от течения:

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

В зависимости от числа пораженных глаз:

- односторонний;
- двусторонний увеит.

Клиническая картина увеита

- Развивается преимущественно у маленьких девочек с олигоартритом.
- Может дебютировать за несколько лет до появления суставного синдрома.
- Чаще протекает по типу подострого или хронического, реже — периферического иридоциклита или панuveита.
- Чаще бывает двусторонним.

Жалобы

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

Диагностические критерии увеита

- Инъекция конъюнктивы.
- Изменения эндотелия роговицы (в виде реакции запотевлости, 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 — РУ).
- 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).

ДИАГНОСТИКА

Лабораторные исследования

Клинический анализ крови:

- ЮА с системным началом — лейкоцитоз (до 30–50 тыс. лейкоцитов) с нейтрофильным сдвигом влево (до 25–30% палочкоядерных лейкоцитов, иногда — до миелоцитов), повышение СОЭ до 50–80 мм/ч, гипохромная анемия, тромбоцитоз.
- Юношеский полиартрит, ЮРА — гипохромная анемия, невыраженный нейтрофильный лейкоцитоз (до $15 \times 10^9/\text{л}$), СОЭ > 40 мм/ч.
- Пауциартрикулярный юношеский артрит — могут выявляться типичные для ЮА воспалительные изменения гематологических показателей. У части больных лабораторные показатели остаются в пределах нормы.

Иммунологический и иммуногенетический анализы крови:

- ЮА с системным началом — повышение концентрации СРБ, IgM и IgG в сыворотке крови.
- Юношеский полиартрит — может быть положительным антинуклеарный фактор (АНФ) в сыворотке крови в невысоком титре, РФ отрицательный. Повышена сывороточная концентрация IgM, IgG, СРБ.
- ЮРА, серопозитивный — может быть положительным АНФ в сыворотке крови в невысоком титре, РФ положительный. Повышена сывороточная концентрация IgM, IgG, СРБ. Наличие HLA DR4.
- Пауциартрикулярный юношеский артрит — у 80% больных выявляется положительный АНФ в сыворотке крови, РФ — отрицательный, высока частота обнаружения HLA A2.

Инструментальные исследования

- **Электрокардиография.** При наличии миоперикардита — признаки перегрузки левых и (или) правых отделов сердца, нарушение коронарного кровообращения, повышение давления в системе легочной артерии.
- **Ультразвуковое исследование (УЗИ):**
 - органов брюшной полости. Увеличение размеров и изменения паренхимы печени и селезенки, особенно при системном варианте заболевания;

- 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 клапана, повышение давления в легочной артерии; при перикардите — сепарация листков перикарда, наличие свободной жидкости в полости;
- суставов.

- **Рентгенологическое исследование органов грудной клетки.** Позволяет обнаружить увеличение размеров сердца за счет левых отделов или (реже) тотальное увеличение кардиоторакального индекса, усиление сосудисто-интерстициального рисунка легких, пятнисто-ячеистого характера, очаговоподобные тени. При фиброзирующем альвеолите — в ранних стадиях усиление и деформация легочного рисунка, при прогрессировании — тяжистые уплотнения, ячеистые просветления, формируется картина «сотового» легкого.

- **Рентгенологическое исследование суставов**

- Стадия анатомических изменений (по Штейн–Брокеру)
 - I стадия — эпифизарный остеопороз.
 - II стадия — эпифизарный остеопороз, разволокнение хряща, сужение суставной щели, единичные эрозии.
 - III стадия — деструкция хряща и кости, формирование костно-хрящевых эрозий, подвывихи в суставах.
 - IV стадия — критерии III стадии + фиброзный или костный анкилоз.

- **Компьютерная томография органов грудной клетки**

- **Компьютерная томография суставов**

- **Магнитно-резонансная томография суставов**

- **Эндоскопические исследования**

- поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) — у 98% детей;
- воспалительные изменения различных отделов желудочно-кишечного тракта;
- гастроэзофагеальный рефлюкс, кардиоэзофагеальный пролапс, недостаточность кардии;
- эрозивные, язвенные дефекты;
- множественные точечные кровоизлияния в слизистую оболочку желудка;
- лимфангизектазии.

Осложнения поражения ЖКТ при ЮА:

- кровотечения из различных отделов желудочно-кишечного тракта;
- перфорации стенки кишечной трубки.

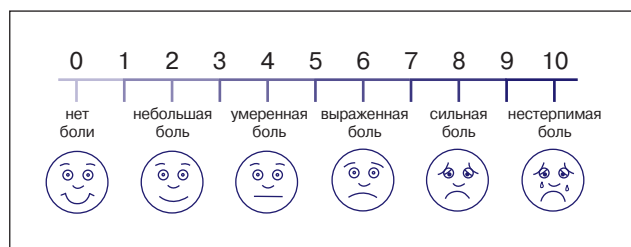
КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ

Диагноз ЮА устанавливается на основании **критериев Американской коллегии ревматологов**. Они включают:

- 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 заболеваний.

Оценка выраженности болевого синдрома проводится по 100 мм визуальной аналоговой шкале (ВАШ), где 0 мм соответствует отсутствию боли, 100 мм — очень сильной боли (рис.).

Рис. Визуальная аналоговая шкала



CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire)

Оценка индекса функциональной недостаточности (ФН) проводится с помощью родительской версии специального опросника CHAQ (the Childhood Health Assessment Questionnaire). Этот 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». Оценка проводится по 3 направлениям: трудности при выполнении ежедневных действий, необходимость использования дополнительных приспособлений и/или помощи других лиц. На каждый вопрос существует 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.

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

Для оценки эффекта по АКР используются следующие показатели:

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

Показатели АКР_{педи} 30, 50 и 70 определяются как минимум 30, 50 или 70% улучшение, по сравнению с исходным значением, не менее 3 из 6 показателей при возможном наличии ухудшения на 30% не более чем одного показателя.

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

Критерии ремиссии

- отсутствие активного синовита;
- отсутствие лихорадки, сыпи, серозита, спленомегалии или генерализованной лимфаденопатии, типичных для юношеского артрита;
- отсутствие активного увеита;
- нормальный показатель СОЭ и (или) СРБ;

- отсутствие активности болезни по общей оценке врача (по визуальной аналоговой шкале — ВАШ).

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 противовоспалительных препаратов.

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

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Дифференциальная диагностика представлена в табл. 3.

ЛЕЧЕНИЕ

Немедикаментозное лечение

• Режим

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

• Диета

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

• Лечебная физкультура (ЛФК)

Важнейший компонент лечения ЮА. Необходимы ежедневные упражнения для увеличения объема движений в суставах, устранения сгибательных контрактур, восстановления мышечной массы. При поражении тазобедренных суставов — тракционные процедуры на пораженную конечность после предварительной консультации ортопеда, хождение на костылях. В период развития коксита и асептического некроза тазобедренных суставов передвижение больного без костылей противопоказано. Лечебную физкультуру проводить в соответствии с индивидуальными возможностями больного.

• Ортопедическая коррекция

Статические ортезы типа шин, лонгет, стелек и динамические 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).

Энбрел

ИСПОЛНЯЕТ ЖЕЛАНИЯ

детей с ювенильным артритом



Единственный генно-инженерный биологический препарат в России
для терапии ювенильного идиопатического полиартрита у детей с 4-х лет
при неэффективности или непереносимости метотрексата¹⁻⁵

Список литературы:

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Энбрел (лиофилизат), утверждена РЗН 23.07.2009 г., рег. уд. ЛСР-006031/09 от 23.07.2009 г. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Ремикейд, зарегистрирован в РФ в 2001 г., рег. уд. П №012948/01
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Хумира, зарегистрирован в РФ 29.12.06 г., рег. уд. ЛС-002422 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Мабтера, зарегистрирован в РФ 08.12.06 г., рег. уд. П №013127/01 5. Инструкция по медицинскому применению препарата Актемра, зарегистрирован в РФ 16.04.09 г., рег. уд. ЛСР-003012/09

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения. Один флакон с лиофилизатом содержит 25,0 мг этанерцепта. Данная лекарственная форма рекомендована пациентам с массой тела менее 62,5 кг, включая детей. Этанерцепт является конкурентным ингибитором связывания ФНО с его рецепторами на поверхности клетки, и, таким образом, ингибирует биологическую активность ФНО.

Показания к применению: Ювенильный идиопатический полиартрит у детей с 4-х лет, ревматоидный артрит средней и высокой степени тяжести, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит, псориаз у взрослых и детей с 8 лет.

Противопоказания: Повышенная чувствительность к этанерцепту или любому другому компоненту лекарственной формы; сепсис или риск возникновения сепсиса; активная инфекция, включая хронические или локализованные инфекции (в т.ч. туберкулез); Беременность и период лактации; Детский возраст до 3 лет (растворитель содержит бензиловый спирт).

Меры предосторожности: Больные должны обследоваться на наличие инфекций до назначения Энбрела, в ходе лечения и после окончания курса терапии Энбрелом. Прием Энбрела следует прервать, если у пациента развивается тяжелая инфекция. До назначения Энбрела все больные должны быть обследованы на наличие активного или латентного туберкулеза. В случае диагностики активного туберкулеза Энбрел назначаться не должен. Диагноз неактивного туберкулеза предполагает назначение стандартной

противотуберкулезной терапии перед началом лечения Энбрелом.

Способ применения и дозы: Энбрел вводится подкожно. При терапии ювенильного идиопатического артрита доза определяется из расчета 0,4 мг/кг массы тела (максимальная разовая доза 25 мг). Препарат вводится дважды в неделю с интервалами 3-4 дня. По другим показаниям - см. полную информацию в инструкции по применению.

Побочное действие: Очень часто (>1/10): инфекции (включая инфекции верхних дыхательных путей, циститы, инфекции кожи), местные реакции после инъекций (включая кровотечение, образование подкожной гематомы, эритему, зуд, боль, припухлость). Частота и виды побочных реакций у детей с ювенильным идиопатическим полиартритом были похожи на те, которые наблюдались у взрослых пациентов с ревматоидным артритом.

Условия хранения: Хранить при температуре от 2 до 8 °C. Не замораживать.

Восстановленный раствор хранить во флаконах при температуре от 2 до 8 °C не более 14 суток. Возможно использовать 2 дозы из одного флакона лиофилизата для одного пациента.

См. полную информацию о препарате в инструкции по применению.



Представительство Корпорации «Пфайзер Эйч. Си. Пи. Корпорэйшн» (США):
Россия, 109147, Москва, Таганская ул., 17-23.
Тел.: (495) 258-5535. Факс: (495) 258-5543.



Таблица 3. Дифференциальная диагностика ювенильного артрита

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 глюкокортикоидами	Развивается через 1,5–2 нед после острой стрептококковой инфекции. Могут наблюдаться хорея, 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	Иерсиниоз может протекать с лихорадкой, сыпью, артралгиями, артритом, высокими лабораторными показателями активности и 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 нед после перенесенных инфекционных заболеваний мочеполовых органов, вызванных хламидиями, или диарее, 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 болезнь Рейтера	Серологическое обследование методом реакции геммагглютинации и связывания компонента с целью выявления антител к бактериям кишечной группы (тиф, паратиф, сальмонеллез, бруцеллез, дизентерия Флекснера, Зоне, Ньюкасл, иерсиниоз, псевдотуберкулез), методом ИФА с целью выявления антител к <i>Chlamidia trachomatis</i> , <i>C. psittaci</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , к антигенам гелиминтов: <i>Echinococcus granulosus</i> , <i>Opisthorchis felineus</i> , <i>Trichinella spiralis</i> , <i>Toxocara</i> ; простейших: <i>Toxoplasma gondii</i> IgM, IgG. Бактериологическое исследование кала на наличие патогенной кишечной флоры. Исследование синовиальной жидкости, эпителиальных клеток уретры, конъюнктивы методом прямой иммунофлюоресценции для определения антигенов хламидий
Септический артрит	Начинается остро. Чаще протекает как моноартрит	Артрит сопровождается выраженной интоксикацией, повышением температуры, 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
Псориазический артрит	Асимметричный олиго- или полиартрит с поражением дистальных межфаланговых суставов кистей и стоп или крупных суставов — коленного, голеностопного. Развивается тяжелый деструктивный (мультирующийся) артрит с резорбцией костной ткани (анкилозами; сакроилеит и спондилоартрит в сочетании с поражением периферических суставов	Имеются типичные псориазические изменения кожных покровов и ногтей	Рентгенологическое исследование кистей, стоп, таза, позвоночника. Консультация дерматолога

Таблица 3. Продолжение

Нозология	Сходство	Различия	Дополнительные диагностические методы
Ювенильный анкилозирующий спондилит	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 позвоночника и илеосакральных сочленений
Системная красная волчанка	В начальный период болезни — полиартралгии легучего 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
Системная склеродермия	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 стигматических контрактур, подвывихами. Положительный РФ	Сочетается с характерными кожными и рентгенологическими изменениями	Иммунологические маркеры (Scl-70, АНФ), рентгенография пищевода с барием, эзофагогастродуоденоскопия, капилляроскопия
Геморрагический васкулит (болезнь Шенлейна–Геноха)	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	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 эзофагогастродуоденоскопии, 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 проведение компьютерной 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 межпозвоночные 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 тромбoplastина, 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 пунктата костного мозга, трепанобиопсия. Консультация гематолога
Неопластические процессы: нейробластома, саркома, остеонидная остеомы, метастазы при лейкозах	Могут сопровождаться миалгиями, оссалгиями, артралгиями, моноартритом. Характерен выраженный болевой синдром в периферических 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 поражает только один сустав. Наиболее часто — коленный, но встречается в тазобедренном, голеностопном, локтевом и других суставах. Клинически отмечается значительное снижение объема движений в суставе с крепитацией, часто — с неожиданным заклиниванием	Диагноз нередко удается поставить по рентгенограмме или компьютерной томографии. Для постановки диагноза показана биопсия образований

Таблица 3. Продолжение

Нозология	Сходство	Различия	Дополнительные диагностические методы
Гипотиреоз	Артралгии с небольшим 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 ставится на основании специфической рентгенологической картины
Периодическая болезнь	Суставной вариант заболевания проявляется артралгиями, моно- и полиартритом. Суставные атаки могут протекать при нормальной температуре тела. Артрит чаще всего 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.	Характерная клиническая картина — периодически возникающие короткие атаки болезни (абдоминальные, торакальные, суставные, лихорадочные)	Диагноз ставят на основании следующих критериев: национальность ребенка, наследственность, характерная клиническая картина, генетическое исследование (выявление мутаций M680I, M694V, V726A)
Хондродисплазии (множественная эпифизарная)	Больные жалуются на быструю утомляемость, боли в суставах нижних конечностей при ходьбе, отмечается хромота, нарушение походки (раскачивающаяся) и различные деформации нижних, а позднее и верхних конечностей (контрактуры, увеличение суставов в объеме, укорочение конечностей, варусная и вальгусная деформация), крепитация в суставах, деформации позвоночника	Заболевание имеет семейно-наследственный характер. Диагноз ставится клинически	В диагностике помогает рентгенография, компьютерная или магнитно-резонансная томография костей и суставов
Хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит	Больные жалуются на боли в костях, сопровождающиеся лихорадкой	Клиническая картина имеет волнообразное течение. Чаще всего поражается большеберцовая кость, реже ребра, ключица и позвоночник	Диагноз ставится на основании рентгенологического обследования

Медикаментозное лечение

Для лечения ЮА используется несколько групп препаратов: НПВП, глюкокортикоиды (ГК), иммунодепрессанты и биологические агенты, полученные генно-инженерным путем. Применение НПВП и ГК способствует быстрому уменьшению боли и воспаления в суставах, улучшению функции, но не предотвращает прогрессирования деструкции суставов и инвалидизации больных. Иммуносупрессивная и биологическая терапия приостанавливает развитие деструкции и инвалидизации пациентов.

Глюкокортикоиды

Пульс-терапия

Пульс-терапия ГК проводится при развитии тяжелых системных проявлений ЮА (кардит, пневмонит, полисерозит, гемофагоцитарный синдром).

Преимущества

- быстрое (в течение 24 ч) подавление активности воспалительного процесса и купирование симптомов заболевания;
- быстрое выведение препарата, кратковременная супрессия надпочечников, восстановление их функции через 4 нед.

Схема введения

- Доза метилпреднизолона составляет 10–20 мг/кг на одно введение (не выше 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 последовательных дней.

При применении пульс-терапии ГК могут развиваться нежелательные явления.

Трансфузионные нежелательные явления:

- повышение артериального давления (АД);
- гипергликемия;
- покраснение лица;
- головная боль, головокружение;
- изменение вкуса;
- сердцебиение;
- эйфория.

Длительное неоправданное применение в/в ГК вызывает развитие тяжелых нежелательных явлений:

- стойкое повышение АД;
- 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).

ГК для перорального введения

ГК оказывают быстрый противовоспалительный эффект у большинства больных. Высокие дозы преднизолона (более 0,6 мг/кг/сут) купируют островоспалительные

изменения в суставах, контролируют активность системных проявлений. Однако снижение дозы преднизолона и его отмена, как правило, приводят к обострению заболевания. А повторное назначение преднизолона в первоначальной дозе у большинства пациентов уже недостаточно эффективно.

В связи с выше изложенным показанием к назначению ГК для орального приема является только неэффективность внутривенного введения ГК, иммуносупрессивных и биологических препаратов, в комбинации или без внутривенного введения ГК.

В случае назначения ГК перорально доза преднизолона не должна превышать 0,2–0,5 мг/кг в сутки, суточная доза — 15 мг.

Максимальная доза ГК должна приниматься не больше месяца после достижения ремиссии. В дальнейшем доза ГК постепенно снижается до поддерживающей по схеме, с последующей их отменой. Преднизолон назначается обязательно с адекватной дозой метотрексата и/или циклоспорина (см. «Лечение юношеского артрита с системным началом»). Снижение дозы преднизолона должно быть медленным, поддерживающая доза (0,1 мг/кг массы тела) должна приниматься не менее 1 года.

Тактика снижения дозы пероральных ГК

Скорость снижения дозы ГК должна зависеть от ее 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 нед ребенок принимает постоянную дозу преднизолона.

Снижение дозы и отмена преднизолона, как правило, сопровождаются развитием синдрома отмены, особенно у больных, длительно его получавших. Синдром отмены проявляется миалгиями, артралгиями, 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 мес, назначенного 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 клинически значимого эффекта терапии иммунодепрессантами длительно не менее 1 мес.

Длительный прием ГК даже в низких дозах 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 в возрасте до 5 лет (особенно до 3 лет), а также в пре-



Ремикейд®
ИНФЛИКСИМАБ

ИЗМЕНЯЯ БУДУЩЕЕ



РЕМИКЕЙД® (инфликсимаб). Селективный иммунодепрессант. Регистрационный номер ЛС – П N012948/01-251209. Ремикейд® является химерным соединением на основе гибридных мышьяных и человеческих IgG1 моноклональных антител. Ремикейд® обладает высоким аффинитетом к фактору некроза опухоли альфа (ФНО α), который представляет собой цитокин с широким биологическим действием, является посредником воспалительного ответа и участвует в реакциях иммунной системы. Показания к применению. Ревматоидный артрит, болезнь Крона у взрослых, болезнь Крона у детей и подростков, язвенный колит, анкилозирующий спондилоартрит, псориатический артрит, псориаз. Противопоказания. Реакции повышенной чувствительности на инфликсимаб, другие экзогенные белки, а также на любой из неактивных компонентов препарата. Тяжелый инфекционный процесс, например, сепсис, абсцесс, туберкулез или иная оппортунистическая инфекция. Сердечная недостаточность – тяжелая или средней степени тяжести. Беременность и грудное вскармливание. Возраст менее 18 лет. Способ применения и дозы. Лечение ревматоидного артрита: первоначальная разовая доза Ремикейда составляет 3 мг/кг. Лечение тяжелой или средней степени тяжести активной болезни Крона у взрослых: Ремикейд® вводят однократно в дозе 5 мг/кг. Лечение тяжелой или средней степени тяжести активной болезни Крона у детей и подростков в возрасте от 6 до 17 лет включительно: первоначальная доза Ремикейда составляет 5 мг/кг. Лечение язвенного колита: первоначальная доза Ремикейда составляет 5 мг/кг. У некоторых пациентов может потребоваться увеличение дозы до 10 мг/кг для достижения эффекта от лечения. Лечение анкилозирующего спондилоартрита: первоначальная доза Ремикейда составляет 5 мг/кг. Лечение псориатического артрита: первоначальная доза Ремикейда составляет 5 мг/кг. Лечение псориаза: первоначальная доза Ремикейда составляет 5 мг/кг. Препарат вводят внутривенно капельно в течение не менее 2-х часов, со скоростью не более 2 мл/мин, с использованием инфузионной системы с встроением стерильным апиrogenным фильтром, обладающим низкой белковосвязывающей активностью (размер пор не более 1,2 мкм). Общая продолжительность курса лечения определяется лечащим врачом. До начала лечения Ремикейдом больного следует внимательно обследовать на предмет выявления как активного, так и латентного туберкулезного процесса. Обследование должно включать в себя тщательный сбор анамнеза, в том числе необходимо выяснить, имелось ли заболевание туберкулезом у больного в прошлом, были ли контакты с больными туберкулезом. Кроме того, необходимо оценить целесообразность проведения скрининг-тестов (рентгенологическое исследование грудной клетки, туберкулиновая проба). При этом следует учитывать, что у тяжелых больных и больных с иммуносупрессией может быть получена ложно-отрицательная туберкулиновая проба. При подозрении на активный туберкулезный процесс, лечение следует прекратить до установления диагноза и, при необходимости, проведения соответствующего лечения. При выявлении латентного туберкулеза следует принять меры, чтобы не допустить активизации процесса, а также следует оценить соотношение польза/риск перед принятием решения о назначении Ремикейда этому больному. Введение Ремикейда должно осуществляться под наблюдением врачей, имеющих опыт диагностики и лечения ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилоартрита, псориатического артрита или воспалительных заболеваний кишечника. Препарат вводят внутривенно капельно в течение не менее 2-х часов, со скоростью не более 2 мл/мин, с использованием инфузионной системы с встроением стерильным апиrogenным фильтром, обладающим низкой белковосвязывающей активностью (размер пор не более 1,2 мкм). Особые указания: Ремикейд® при введении может вызывать развитие острых аллергических реакций (немедленного типа) и аллергических реакций замедленного типа. Время развития этих реакций различно. Острые инфузионные реакции могут развиваться немедленно или в течение нескольких часов после введения. Для раннего выявления возможной острой реакции на введение Ремикейда больного следует тщательно наблюдать во время и в течение как минимум 1-2 часов после инфузии препарата. При появлении острой инфузионной реакции введение препарата должно быть немедленно остановлено. Оборудование и медикаменты для экстренного лечения (адреналин, антигистаминные препараты, глюкокортикостероиды, аппаратура для искусственной вентиляции легких) должны быть подготовлены заранее для немедленного применения в случае необходимости. Побочные явления: частые (<1:10 - >1:100): инфузионные реакции, боль в груди, повышенная утомляемость, лихорадка; крапивница, сыпь, зуд, повышенная потливость, сухость кожи; вирусная инфекция (грипп, герпес); реакции по типу сыпороточной болезни, головная боль, головокружение; приливы, инфекции дыхательных путей, синусит, одышка; боль в животе, диарея, тошнота, диспепсия; повышение печеночных трансаминаз. Нечастые (>1:1000 - <1:100): абсцесс, целлюлит, грибковая инфекция, сепсис, бактериальная инфекция, туберкулез, мейбомит (ячмень), синдром волчанки, аллергические реакции со стороны дыхательного тракта, анафилактические реакции, образование аутоантител, изменение фактора комплемента, анемия, лейкопения, лимфаденопатия, лимфопения, лимфоцитоз, лимфопения, нейтропения, тромбоцитопения, депрессия, спутанность сознания, беспокойство, амнезия, апатия, нервозность, сонливость, бессонница, обострение демиелинизирующего заболевания (т.ч. рассеянного склероза), конъюнктивит, эндофтальмит, кератоконъюнктивит, периорбитальный отек, эхиноз/гематома, гипертония, гипотензия, обморок, пеллеи, тромбофлебит, брадикардия, сердцебиение, спазм сосудов, цианоз, нарушение периферического кровообращения, аритмия, нарастающая сердечная недостаточность, носовое кровотечение, бронхоспазм, плеврит, отек легких, запор, желудочно-пищеводный рефлюкс, хейлит, дивертикулит, нарушение функции печени, холецистит, грибковый дерматит/онихомикоз, экзема, себорей, буллезная сыпь, фурункулез, гиперкератоз, розовые угри, бородавки, нарушение пигментации кожи, алоpecia, миалгия, артралгия, боль в спине, инфекция мочевыводящих путей, пиелонефрит, вагинит, отек, боль, озноб, замедленное заживление ран, реакции в месте инъекции, анафилактические реакции. Редкие (>1:10000 - <1:1000): менингит, тахикардия, выпот, плевральный стеноз или перфорация кишечника, желудочно-кишечное кровотечение, гепатит, образование гранулематозных очагов, оппортунистическая инфекция (туберкулез, инфекция атипичной микобактерией, пневмоцистная пневмония, гистоплазмоз, кокцидиомикоз, криптококкоз, аспергиллез, листериоз и кандидоз), энцефалопатический шок, сыпороточная болезнь, васкулит, панцистит, демиелинизирующее заболевание (рассеянный склероз, репробульбарный невроз), синдром Гийена-Барре, нейропатия, чувство онемения или покалывания, эпилептические припадки, интерстициальный пневмонит/фиброз, панкреатит, васкулит (преимущественно кожный), гепатит. Хранение и транспортировка. В недоступном для детей месте, при температуре от 2 до 8°C, не замораживать. Транспортировать при такой же температуре. Допускается транспортирование при температуре до 25°C в течение не более 48 часов. Срок годности – 3 года. Не использовать по истечении срока годности! Условия отпуска из аптек – по рецепту. Производитель: Сентокор Б.В., Эйшвейггейт 101, 2333 CV, Лейден, Нидерланды. Примечание: По вопросам качества и побочного действия обращаться в ФГУН «ГНХ им. П.А. Тарасевича Роспотребнадзора» по адресу: Москва 119002, пер. Сивцев-Вражек, д. 41, тел. (495) 241-39-22, факс (495) 241-92-38, или к представителю Производителя в России: ООО «Шеринг-Плау», часть MSD по адресу: Москва, 119049, ул. Шаболовка, 10 стр. 2, тел. (495) 916-71-00, факс (495) 916-70-94. Внимание! Полную информацию о препарате Ремикейд® смотрите в инструкции по применению, вложенной в упаковку.

За дополнительной информацией обращайтесь
в ООО «МСД Фармасытикалс»
Россия, 119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, стр. 2
Тел.: (495) 916-71-00
Факс: (495) 916-70-94

SP-PR-REM-10-02-10



пубертатном возрасте. Назначение ГК может привести к полной остановке роста и подавлению пубертатного ростового скачка. Дети с полиартикулярной формой ЮРА имеют большую предрасположенность к развитию низкорослости.

- Отставание в половом развитии.
- Артериальная гипертензия (изолированное повышение систолического АД или повышение систолического и диастолического АД).
- Стероидный остеопороз. Развивается у всех больных, длительно лечившихся преднизолоном. Наиболее быстрая потеря костной массы на фоне лечения ГК развивается в течение первых 6–12 мес от начала лечения. Поэтому профилактику ГК-индуцированного остеопороза следует начинать как можно раньше. 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.
- Диспропорциональное физическое развитие.
- Эрозивные и язвенные процессы в верхних отделах ЖКТ.
- Стероидная миопатия.
- Заднекапсулярная катаракта.
- Кожные изменения (гипертрихоз, гнойная инфекция кожи, стрии, травматизация кожи, 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.

Лечение остеопороза

Немедикаментозное лечение остеопороза

- образовательные программы для пациентов и их родителей;
- регулярные занятия ЛФК;
- массаж — не ранее чем через 3–6 мес после начала медикаментозного лечения;
- ношение корсетов — при длительно сохраняющихся болях в спине.

Медикаментозное лечение остеопороза

Препараты кальция и витамина D

- разрешены к применению в детском возрасте;
- обладают минимальной антиостеопоротической активностью;
- обязательно должны назначаться при лечении антирезорбтивными препаратами;
- суточная доза для пациентов в возрасте 3–5 лет составляет 250 мг элементарного кальция и 100 МЕ витамина D, в возрасте 6–10 лет — 500 мг элементарного кальция и 200 МЕ витамина D, в возрасте с 10 лет — 1000 мг элементарного кальция и 400 МЕ витамина D в сутки.

Антирезорбтивные препараты

- Кальцитонин лососа
 - снижает риск переломов позвоночника;
 - уменьшает интенсивность острого болевого синдрома;

- замедляет потерю и/или умеренно повышает минеральную плотность костной ткани;
- отмечается равная эффективность инъекционной формы и назальной формы препарата;
- по антирезорбтивной активности уступает препаратам группы бисфосфонатов;
- с точки зрения фармакоэкономической эффективности, лечение кальцитонином лососа считается самым дорогостоящим;
- опыт применения кальцитонина лососа у детей ограничен;
- для лечения интенсивных болей в спине, вызванных недавними спонтанными компрессионными переломами кальцитонин лососа может назначаться в форме спрея назального в дозе 200 МЕ/сут коротким курсом (на 1–3 мес, более длительное использование нецелесообразно, поскольку однозначных данных о выраженности анальгетического эффекта кальцитонина при хронических болях в спине на фоне остеопороза не существует);
- одновременно с кальцитонином необходимо назначать постоянный прием кальция и витамина D в возрастной дозировке.

Бисфосфонаты

- занимают первую линию лечения остеопороза у взрослых больных;
- стимулируют образование новой костной ткани;
- повышают минеральную плотность кости во всех областях измерения;
- достоверно снижают частоту переломов;
- согласно существующим рекомендациям, азотсодержащие бисфосфонаты назначаются взрослым пациентам в течение 3–5 лет, однако при высоком риске переломов лечение необходимо продолжать свыше 5 лет;
- одновременно с бисфосфонатами необходимо назначать постоянный прием кальция и витамина D в возрастной дозировке;
- опыт применения бисфосфонатов у детей ограничен;
- в качестве препарата для перорального приема у детей может быть использована алендроновая кислота в дозе 1 мг/кг массы тела 1 раз в неделю.
 - ◆ обязательным условием назначения алендроната является информированное согласие родителей пациентов и детей в возрасте старше 14 лет;
 - ◆ алендроновую кислоту следует применять в случае неэффективности традиционной антиостеопоротической терапии препаратами кальция, витамином D и кальцитонином лососа;
 - ◆ алендронат назначается в дозе 1 мг/кг массы тела 1 раз в неделю в сочетании с комбинированным препаратом кальция и витамина D;
 - ◆ условиями для назначения алендроновой кислоты являются: отсутствие данных за эрозивные и язвенные процессы в верхних отделах ЖКТ, нормальный сыровоточный уровень кальция (общего и ионизированного), мочевины, креатинина, паратиреоидного гормона;
 - ◆ пациентам, получающим ГК терапию, алендроновую кислоту необходимо принимать через 1 ч после первого приема преднизолона, только после подъема с постели, запивая полным стаканом воды; после этого больным не следует ложиться и принимать пищу в течение 60 мин;

- ♦ детям, не получающим ГК терапию, алендроновую кислоту необходимо принимать только после подъема с постели, запивая полным стаканом воды; после этого пациентам не следует ложиться и принимать пищу в течение 60 мин;
- ♦ для оценки безопасности терапии алендронатом необходимо проводить регулярный контроль биохимических показателей крови (1 раз в 14 дней), клинического анализа мочи (1 раз в 14 дней), эзофагогастродуоденоскопию 1 раз в 6 мес.

— в случае неэффективности или невозможности строгого соблюдения правил приема пероральных форм бисфосфонатов пациентам с тяжелым системным остеопорозом возможно назначение бисфосфоната для внутривенного введения — ибандроновой кислоты. Препарат назначают внутривенно, в дозе 2 мг на 1 введение, каждые 8 нед. Обязательными условиями для назначения ибандроната должны являться:

- ♦ информированное согласие родителей пациента и ребенка в возрасте старше 14 лет;
- ♦ нормальный сывороточный уровень кальция, мочевины, креатинина и паратиреоидного гормона;
- ♦ на следующий день после введения ибандроновой кислоты у пациентов определяют сывороточный уровень кальция. Коррекцию гипокальциемии проводят внутривенным раствором кальция карбоната в возрастных дозировках.

Внутрисуставное введение ГК

Локальная терапия ГК быстро купирует островоспалительные изменения в суставах, сохраняет их функциональную активность. Для внутрисуставных инъекций используются ГК пролонгированного действия: метилпреднизолон, бетаметазон, триамцинолон. У больных с олигоартритом внутрисуставные инъекции ГК предотвращают диспропорциональный рост нижних конечностей.

Чрезмерное «увлечение» локальной терапией недопустимо. Введение ГК проводится не чаще 1 раза в 3–6 мес в один и тот же сустав. Особенности локальной терапии ГК заключаются в том, что первоначальная длительность эффекта составляет от нескольких недель до нескольких месяцев. Однако, в дальнейшем, длительность улучшения при повторных введениях препаратов без иммуносупрессивной терапии сокращается, и больному требуются более частые внутрисуставные пункции, что приводит к развитию традиционных нежелательных явлений ГК терапии, включая синдром Кушинга и выраженную гормонозависимость, особенно при введении длительно

действующего бетаметазона. Дозы и показания к применению представлены в табл. 4 и 5.

Противопоказания к локальной терапии ГК

- Локальная или системная инфекция.
- Выраженная костная деструкция.
- Выраженный окколосуставной остеопороз.
- Сложный доступ к суставу.
- Патология свертывания крови.
- Неэффективность предыдущей в/с терапии.

После введения необходим покой суставов не менее 48–72 ч.

Побочные эффекты внутрисуставных инъекций ГК

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

В связи с этим 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

Таблица 4. Дозы ГК 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)

Примечание. * — не рекомендуется введение в тазобедренные суставы (могут спровоцировать и/или усилить аваскулярный некроз головок бедренных костей).

Таблица 5. Показания для локальной терапии ГК при ЮРА

Показания	Метилпреднизолон	Бетаметазон
Синовит с преобладанием экссудации	Мелкие, средние, крупные суставы	Крупные, средние суставы Тендовагиниты Бурситы
Болевой синдром в суставах с преобладанием пролиферации	Показан (не вызывает атрофии мягких тканей)	Нежелателен (вызывает атрофию мягких тканей)
Синовит и системные проявления	Лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, субфебрильная лихорадка, сыпь	Фебрильная, гектическая лихорадка, сыпь, кардит, полисерозит
Синовит, синдром Кушинга при одновременном лечении преднизолоном	Показан (не усиливает)	Нежелателен (усиливает)
Тип конституции	Показан при всех типах	Нежелателен при лимфатико-гипопластической конституции. Усиливает надпочечниковую недостаточность

синдрома и скованности на этот период целесообразно назначить НПВП, в также местно мази и гели, содержащие НПВП.

Нестероидные противовоспалительные препараты

Следует подбирать наиболее эффективный препарат с наилучшей переносимостью. При использовании НПВС в ревматологии нужно помнить о том, что развитие противовоспалительного эффекта отстает по времени от анальгезирующего. Обезболивание происходит уже в первые часы после приема, в то время как противовоспалительный эффект развивается только после 10–14 дней постоянного, регулярного приема НПВС.

Лечение необходимо начинать с наименьшей дозы, при хорошей переносимости через 2–3 дня дозу можно повысить. В последние годы наметилась тенденция к увеличению разовых и суточных доз препаратов, характеризующихся хорошей переносимостью, при ограничении максимальных доз ацетилсалициловой кислоты, индометацина, пироксикама.

При длительном курсовом лечении НПВС принимают после еды (в ревматологии). Для быстрого анальгезирующего и жаропонижающего эффекта НПВС назначают за 30 мин до еды или через 2 ч после еды, запивая 1/2–1 стаканом воды. После приема НПВС в течение 15 мин желательно не ложиться в целях профилактики эзофагита. Время приема препарата может также зависеть от времени максимально выраженной симптоматики с учетом хронофармакологии препаратов. Это позволяет достичь наибольшего эффекта при меньшей суточной дозе. При утренней скованности целесообразен как можно более ранний прием быстро всасывающихся НПВС или назначение на ночь длительно действующих препаратов. Чаще всего применяют диклофенак натрия в дозе 2–3 мг/кг массы тела в сутки. При тяжелых системных проявлениях от назначения НПВП следует воздержаться, так как они могут спровоцировать развитие синдрома активации макрофагов. Режим дозирования различных НПВП представлен в табл. 6.

Наиболее характерные нежелательные явления, возникающие на фоне приема НПВП:

- НПВП-гастропатия — нарушение пищеварения, гастро-эзофагеальный рефлюкс, эрозии верхних отделов ЖКТ, гастрит, эрозивные и язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки, тонкой и тол-

стой кишок, 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 — появление сыпи, отека Квинке, признаков бронхоспазма, развитие анафилактического шока, синдрома Лайелла и Стивенса–Джонсона.

Иммуносупрессивная терапия

Иммуносупрессивная терапия должна быть дифференцированной, длительной и непрерывной, начинаться сразу после верификации диагноза в течение первых 3–6 мес болезни. Отмена иммунодепрессантов у большинства больных вызывает обострение заболевания.

Метотрексат — препарат из группы антиметаболитов, по структуре близкий к фолиевой кислоте, обладает дозозависимым иммуносупрессивным и противовоспалительным действием. Цитотоксическое действие метотрексат оказывает в дозах выше 100 мг/м²/нед. В ревматологии метотрексат применяется в дозах ниже 50 мг/м²/нед и обладает слабым иммуносупрессивным и более выраженным противовоспалительным действием. Метотрексат снижает активность заболевания, лабораторные показатели активности, индуцирует сероконверсию по РФ.

Показания

- Юношеский (ювенильный) ревматоидный артрит (РФ+ и РФ–).
- Юношеский (ювенильный) артрит с системным началом.
- Юношеский (ювенильный) полиартрит (серонегативный).
- Пауциартикулярный юношеский (ювенильный) артрит.

Таблица 6. Дозы НПВП, применяемых в детской ревматологической практике

Препарат	Доза, мг/кг в сут	Максимальная доза, мг/сут	Число приемов
Диклофенак натрия	2–3	100	2–3
Индометацин	1–2	100	2–3
Напроксен	15–20	750	2
Пироксикам	0,3–0,6	20	2
Ацетилсалициловая кислота	75–90	4000	3–4
Ибупрофен	35–40	800–1200	2–4
Нимесулид	5	250	2–3
Мелоксикам	0,3–0,5	15	1
Сулиндак	4–6	300	2–3
Толметин	25–30	1200	2–3
Сургам	—	450	1–4
Флугалин	4	200	2–4

АКТИВНЫЙ ТЕМП жизни без РА



Каждый второй пациент достигает ремиссии к концу первого года лечения препаратом Актемра®

www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/RoActemra/H-995-Pl-en.pdf

АКТЕМРА® (Тоцилизумаб). Регистрационный номер: ЛСР-003012/09. **Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий, 20 мг/мл. **Фармакотерапевтическая группа:** антитела моноклональные. **Фармакологическое действие:** тоцилизумаб - рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6. **Показания:** ревматоидный артрит средней или высокой степени активности у взрослых в виде монотерапии и в комбинации с метотрексатом и/или другими базисными противовоспалительными препаратами. **Противопоказания:** гиперчувствительность к тоцилизумабу, любому компоненту препарата; активные инфекционные заболевания (в т.ч. туберкулез); беременность и период кормления грудью. **Побочное действие:** очень часто - инфекции верхних дыхательных путей; часто - головная боль, головокружение, сыпь, зуд, язвы ротовой полости, гастрит, повышение АД, флегмона, инфекции, вызванные *Herpes simplex 1* и *zoster*, лейкопения, нейтропения, гиперхолестеринемия, повышение активности «печеночных» трансаминаз; редко - реакции гиперчувствительности, в т.ч. анафилактические реакции, крапивница, дивертикулит, стоматит, гипертриглицеридемия, повышение общего билирубина. **Способ применения и дозы:** внутривенно капельно в дозе 8 мг/кг в течение, как минимум 1 ч, один раз в четыре недели. **Условия хранения:** хранить при температуре 2-8°C в защищенном от света месте, не замораживать. **Подробная информация** изложена в инструкции по медицинскому применению препарата АКТЕМРА®.

 **АКТЕМРА®**
тоцилизумаб

ЗАО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор
«Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)
Россия, 107031 г. Москва
Трубная площадь, дом 2
Бизнес-центр «Неглинная Плаза»
Тел.: +7 (495) 229-29-99
Факс: +7 (495) 229-79-99
www.roche.ru



Схема лечения

- Метотрексат чаще всего назначают один 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 переносимостью одномоментного приема метотрексата в больших дозах можно назначать его дробно, с 12-часовым интервалом, в утренние и вечерние часы или 2 раза в неделю.
- У большинства больных с системным вариантом ЮА метотрексат в дозах 10–15 мг/м²/нед существенно не влияет на активность системных проявлений болезни. При ЮА с системным началом метотрексат используется в дозах 20–25 мг/м²/нед, а при неэффективности в виде пульс-терапии в дозе 50 мг/м² 1 раз в неделю внутривенно в течение 8 последовательных недель; при достижении эффекта с 9-й недели метотрексат вводят в дозе 20–25 мг/м²/нед подкожно или внутримышечно. Для парентерального введения содержимое ампулы растворяют в 400 мл изотонического раствора хлорида натрия. Инфузию производят в течение 3–4 ч.
- При полиартрите метотрексат используется в дозах 15–25 мг/м²/нед, при олигоартрите — 10–15 мг/м²/нед.
- Эффект оценивается через 4–12 нед. В этих дозах метотрексат 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/сут в дни свободные от приема метотрексата.

Нежелательные явления:

- 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, угриевидные высыпания, фурункулез.

Для купирования нежелательных явлений при внутривенном введении метотрексата целесообразно проводить премедикацию одним из следующих препаратов:

- метоклопрамид внутрь, внутримышечно или внутривенно. Взрослым назначают по 10 мг 3–4 раза в сутки. Максимальная разовая доза составляет 20 мг, суточная — 60 мг. Для детей от 2 до 14 лет разовая доза составляет 0,1 мг/кг массы тела, высшая суточная доза 0,5 мг/кг. Частота введения 1–3 раза в сутки;
- тропisetрон внутрь или внутривенно в дозе для взрослых 5 мг, детям старше 2 лет — в суточной дозе 0,2 мг/кг, максимальная суточная доза — до 5 мг.

Циклоспорин

Циклоспорин вызывает не только симптоматическое улучшение, но и оказывает базисное противоревматическое действие. Терапия циклоспорином вызывает уменьше-

ние показателей активности заболевания, выраженности боли и синовита, продолжительности утренней скованности, улучшение функциональной способности суставов. Циклоспорин тормозит прогрессирование деструктивного процесса в хрящевой и костной ткани суставов, стимулирует репаративные процессы. Циклоспорин улучшает функциональный статус, минимизирует инвалидизацию при системном ЮА. Снижает скорость нарастания структурных изменений в суставах вне зависимости от динамики лабораторных показателей активности. Купирует острый коксит, стимулирует репарацию хряща и кости при асептическом некрозе головок бедренных костей. Циклоспорин является препаратом выбора для лечения синдрома макрофагальной активации при системном варианте ЮА. Эффективен для лечения увеита.

Показания

- Юношеский (ювенильный) артрит с системным началом.
- Ревматоидный увеит.
- Гемофагоцитарный синдром при ЮА.

Схема лечения

- Выбор начальной дозы, а также коррекцию режима дозирования в процессе лечения проводят с учетом клинических и лабораторных параметров.
- Суточная доза для приема внутрь составляет 3,5–5 мг/кг. Начальная доза составляет 3,5 мг/кг в сут. Она разделяется на два приема (по 1,5 мг/кг в день каждые 12 ч). Если количество капсул не делится на два, то большая доза принимается вечером. Она не должна превышать утреннюю дозу более чем на 25 мг.
- Первые 4 нед терапия циклоспорином проводится в дозе 3,5 мг/кг/сут, в случае отсутствия эффекта в течение первого месяца лечения доза препарата повышается на 25 мг. Период времени между повышениями дозы должен составлять не менее 2 нед.
- 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 выше 5 мг/кг/сут.
- У больных с некрозом головки бедренной кости или с угрозой его развития, а также при развитии гемофагоцитарного синдрома доза циклоспорина может быть повышена уже в течение первых 2–4 нед терапии. Показатели безопасности в этом случае должны контролироваться 1 раз в 7–10 дней.
- Эффект развивается через 1–3 мес и достигает максимума в течение 6–12 мес.

Нежелательные явления:

- ощущение тяжести в эпигастриальной 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.

Цитотоксические агенты: циклофосфамид, хлорамбуцил, азатиоприн используются для лечения ЮА достаточно редко в связи с низкой эффективностью и высокой частотой тяжелых побочных эффектов (лейкопения, инфекции, бесплодие, неопластические процессы).

Лефлуномид

Лефлуномид эффективен при лечении РА у взрослых. Лефлуномид снижает воспалительную активность заболевания, оказывает выраженный обезболивающий эффект, уменьшает выраженность суставного синдрома, циркулирующих иммунных комплексов, титров РФ, приостанавливает прогрессирование костно-хрящевой деструкции, снижает СОЭ. Значительно улучшается функциональная способность и качество жизни пациентов. Лефлуномид эффективен как на ранних, так и поздних стадиях РА. Он замедляет прогрессирование деструкции суставов. Препарат не зарегистрирован по показаниям ЮРА. Однако эффективность и безопасность препарата у детей изучалась в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании. Учитывая достоверную эффективность и низкую токсичность, лефлуномид может назначаться при неэффективности метотрексата под контролем опытных ревматологов.

Показания

- Юношеский (ювенильный) ревматоидный артрит (РФ+ и РФ–).
- Юношеский (ювенильный) полиартрит (серонегативный).
- Пауциартикулярный юношеский (ювенильный) артрит, торпидный к классическим иммунодепрессантам и биологическим агентам.

Схема лечения

- Дозы. При массе тела выше 30 кг: 100 мг 1 раз в день первые 3 дня, далее — 0,6 мг/кг 1 раз в сутки. У детей с массой тела ниже 30 кг начальная доза — 50 мг/сут в течение 3 дней, далее — 0,6 мг/кг/сут.
- Возможно использование лефлуномида в сочетании с метотрексатом в дозе 5–7,5 мг/м²/нед в случае недостаточной эффективности лефлуномида.

Нежелательные явления:

- повышение АД;
- понос, тошнота, рвота, анорексия;
- заболевания слизистой оболочки полости рта (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, крапивница;
- гипокалиемия;
- нарушение вкуса;
- беспокойство;
- разрыв связок;
- синдром Стивенса–Джонсона;
- токсический эпидермальный некролиз, многоформная эритема;

- анемия, тромбоцитопения, панцитопения, агранулоцитоз, эозинофилия.

АЛГОРИТМ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ЮНОШЕСКОГО АРТРИТА

Ингибиторы ФНО α

Инфликсимаб — это химерные IgG₁ моноклональные антитела к ФНО α, которые на 75% состоят из человеческого белка и на 25% — из мышиного.

Показания

- Юношеский полиартрит.
- Ювенильный ревматоидный артрит, серопозитивный.
- Пауциартикулярный юношеский артрит.

Препарат официально зарегистрирован по показаниям «ревматоидный артрит», «анкилозирующий спондилит» у взрослых. У детей инфликсимаб зарегистрирован по показаниям «Болезнь Крона» с возраста 6 лет. При назначении инфликсимаба необходимо получить информированное согласие родителей и ребенка в возрасте старше 14 лет, а также согласие локального этического комитета медицинской организации.

Схема введения

- Вводится внутривенно по следующей схеме: 0, 2, 6 нед и далее каждые 8 нед в дозе 3–6 мг/кг на введение. Средняя эффективная доза инфликсимаба — 6 мг/кг.
- Каждый флакон препарата (100 мг) разводят в 200 мл 0,9% раствора NaCl.
- Препарат вводят внутривенно со скоростью не более 2 мл/мин.
- Перед введением инфликсимаба ГК не вводить. Введение ГК показано только при развитии трансфузионных реакций.
- Эффект наступает в среднем через 1,5 мес после начала лечения.
- В случае первичной неэффективности препарата возможно переключение на другой ингибитор ФНО α (адалимумаб, этанерцепт) или на препарат с другим механизмом действия (тоцилизумаб, абатацепт).
- Лечение инфликсимабом проводится в сочетании с приемом метотрексата в дозе 10–25 мг/м² в неделю п/к или в/м.

Нежелательные явления:

- трансфузионные реакции в виде головных болей, тошноты, рвоты, болей в животе, бронхоспазма, которые купируются внутривенным введением ГК;
- из отдаленных последствий отмечаются инфекции верхних дыхательных путей, бронхит, пневмония, одышка, синусит, обострение герпетической инфекции, туберкулез.

Особенности

- Возможно развитие вторичной неэффективности. В случае развития вторичной неэффективности показано назначение других ингибиторов ФНО α (адалимумаб, этанерцепт).

Адалимумаб — это рекомбинантное моноклональное антитело к ФНО α.

Показания

- Юношеский полиартрит.
- Ювенильный ревматоидный артрит, серопозитивный.
- Пауциартикулярный юношеский артрит.

- Юношеский артрит с увеитом.
 - Вторичная неэффективность инфликсимаба.
- Препарат официально зарегистрирован по показанию «ювенильный ревматоидный артрит» у детей с 13-летнего возраста.

При назначении адалимумаба детям в возрасте до 13 лет необходимо получить информированное согласие родителей, а также согласие локального этического комитета.

Схема введения

- Адалимумаб вводится подкожно 1 раз в 2 нед в дозе 40 мг на введение.
- Лечение адалимумабом может проводиться как в виде монотерапии, так и в сочетании с приемом метотрексата в дозе 10–25 мг/м²/нед.

Нежелательные явления:

- кашель, боль в горле, заложенность носа;
- боль в месте инъекции;
- туберкулез.

Этанерцепт — это растворимый рецептор к ФНО α .

Показания

- Юношеский полиартрит.
- Ювенильный ревматоидный артрит, серопозитивный.
- Пауциартикулярный юношеский артрит.
- Вторичная неэффективность инфликсимаба.

Препарат официально зарегистрирован по показанию «ювенильный ревматоидный артрит» у детей с 4-летнего возраста.

При назначении этанерцепта детям в возрасте до 4 лет необходимо получить информированное согласие родителей, а также согласие локального этического комитета.

Схема введения

- Вводится подкожно 1 раз в 2 недели в дозе 0,4 мг/кг массы тела ребенка на введение.
- Лечение этанерцептом проводится в сочетании с приемом метотрексата в дозе 10–25 мг/м²/нед.

Нежелательные явления:

- инфекции верхних дыхательных путей;
- туберкулез.

Условия назначения ингибиторов ФНО α

Перед назначением ингибиторов ФНО α необходимо провести полное обследование пациента на наличие латентного туберкулеза, которое должно включать постановку реакции Манту, проведение рентгенографии и/или компьютерной томографии органов грудной клетки.

- При выявлении активного туберкулезного процесса показана консультация фтизиатра, назначение ингибиторов ФНО α противопоказано.
- При положительной туберкулиновой пробе (папула более 5 мм) необходимо проведение диаскин-теста или туберкулиновых проб с разведением для определения активности туберкулезного процесса, а также показана консультация фтизиатра.
- В случае выявления тубинфицирования показана специфическая противотуберкулезная химиотерапия в течение 3 месяцев с возможным последующим назначением ингибиторов ФНО α .

Ведение больных, получающих ингибиторы ФНО α

- Пациентам, получающим ингибиторы ФНО α , необходимо проведение реакции Манту, рентгенографии

и/или компьютерной томографии органов грудной клетки каждые 6 мес.

- При выявлении признаков активной туберкулезной инфекции необходима отмена ингибитора ФНО α и консультация фтизиатра для решения вопроса о назначении специфической противотуберкулезной химиотерапии.
- При неэффективности двух ингибиторов ФНО α осуществляется переключение на препарат с новым механизмом действия (тоцилизумаб, абатацепт).

Ритуксимаб — химерные анти CD20 моноклональные антитела, полученные генно-инженерным путем.

Показания

- Тяжелый юношеский артрит с системным началом, рефрактерный к терапии ГК, НПВП, и, по меньшей мере, двумя иммунодепрессантами с обязательным использованием метотрексата.

Показания к повторным курсам терапии ритуксимабом:

- некупирующиеся системные проявления ЮА;
- отсутствие 70% улучшения по критериям АКР через 16 нед терапии;
- обострение заболевания после периода ремиссии.

Противопоказания к назначению ритуксимаба:

- наличие значимых очагов острой и хронической инфекции, локальная форма туберкулеза;
- выраженное иммунодефицитное состояние;
- нейтропения.

Препарат официально зарегистрирован по показанию «ревматоидный артрит» у взрослых.

При назначении ритуксимаба необходимо получить информированное согласие родителей и ребенка в возрасте старше 14 лет, а также согласие локального этического комитета.

Перед назначением терапии ритуксимабом всем больным необходимо проведение клинико-лабораторного обследования, включающего:

- клинический анализ крови (определение содержания гемоглобина, числа эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, СОЭ);
- биохимический анализ крови (определение концентрации мочевины, креатинина, мочевой кислоты, билирубина, трансаминаз в сыворотке крови);
- определение сывороточной концентрации IgA, IgM, IgG, РФ, СРБ;
- реакция Манту с 2 ТЕ;
- компьютерная томография органов грудной клетки.

Схема терапии ритуксимабом

- Для индукции ремиссии ритуксимаб вводится в виде внутривенных инфузий 1 раз неделю в течение 4 последовательных недель в дозе 375 мг/м² на введение. Скорость введения препарата составляет 2 мл/мин. Перед началом инфузии ритуксимаба в/в струйно вводится противорвотный препарат, при необходимости — внутривенно метилпреднизолон в дозе 100 мг.
- Повторное введение ритуксимаба может проводиться через 16–24 нед от первого введения препарата. Схема введения препарата — 1 раз неделю в течение 4 последовательных недель в дозе 375 мг/м² на введение. При нетяжелом обострении или при необходимости поддержания клинико-лабораторной ремиссии ритуксимаб может вводиться дважды с интервалом 2 нед в дозе 375 мг/м² 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 NaCl для инъекций или 5% раствором декстрозы. Использовать приготовленный раствор необходимо немедленно. Приготовленный раствор ритуксимаба физически и химически стабилен в течение 12 ч при комнатной температуре или в течение не более 24 ч при температуре 2–8°C.

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 первой 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 (в зависимости от тяжести реакции), антигистаминные препараты. Необходимо дождаться полного купирования трансфузионной реакции, прежде чем вновь начать введение препарата. Скорость введения препарата 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 применение ГК и антигистаминных препаратов может не потребоваться.

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

Отдаленные нежелательные явления на фоне терапии ритуксимабом:

- 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 IgA, IgM, IgG.

Ведение больных, получающих терапию ритуксимабом

На фоне терапии ритуксимабом необходимо проведение жесткого врачебного контроля за состоянием ребенка с целью профилактики и купирования возникших нежелательных явлений.

Всем пациентам показано:

- Контроль клинического анализа крови 1 раз в 10 дней с определением содержания гемоглобина, числа эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, СОЭ. При развитии лейкопении и нейтропении с абсолютным числом нейтрофилов менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$ ребенку показано введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (филграстим) из расчета 5–10 мкг/кг/сут подкожно. Терапию филграстимом необходимо проводить до полной нормализации числа лейкоцитов и нейтрофилов.
- В случае развития фебрильной нейтропении показана госпитализация больного и назначение антибактериальных препаратов широкого спектра действия в возрастных дозах для предотвращения развития нейтропенического сепсиса. Препаратами выбора могут служить защищенные пенициллины, а также цефалоспорины II–III поколения.
- При появлении катаральных явлений, лихорадки, необходимо рентгенологическое исследование органов грудной клетки для исключения интерстициальной (атипичной) пневмонии. На ранних этапах развития пневмония может протекать бессимптомно, в дальнейшем развивается тяжелая дыхательная недостаточность. Показана госпитализация больного в стационар, исследование биологических сред для выявления маркеров инфекции (исследование сыворотки крови для определения антител к пневмоцистам, хламидиям, микоплазмам, вирусу простого герпеса, ЦМВ, Эпштейна–Барр; исследование мокроты для определения антигенов хламидий, микоплазм, пневмоцист; исследование слюны и мочи методом ПЦР для выявления вирусов простого герпеса, ЦМВ, Эпштейна–Барр), а также проведение компьютерной томографии органов грудной клетки. При развитии интерстициальной пневмонии необходимо назначение антибактериальных препаратов, воздействующих на возбудителей атипичных инфекций:
 - при выявлении пневмоцистной инфекции: котримоксазол + триметоприм в дозе 15 мг/кг/сут (по триметроприму) в течение 14–21 дней;
 - при выявлении хламидийной и/или микоплазменной инфекции — макролиды (кларитромицин в дозе 15 мг/кг/сут, джозамицин в дозе 30 мг/кг/сут) — в течение 14–21 дней;
 - при выявлении активной вирусной инфекции: ацикловир в дозе 5–10 мг/кг каждые 8 ч или ганцикловир по 5 мг/кг каждые 12 ч — в течение 14–21 дней;
- С заместительной целью показано введение человеческого нормального внутривенного иммуноглобулина в дозе 0,2–0,5 г/кг на курс.
- В случае развития сепсиса показано назначение антибактериальных препаратов широкого спектра действия (цефтриаксон в дозе 50–100 мг/кг/сут, меропенем по 10–20 мг/кг каждые 8 ч, амикацин 15 мг/кг/сут, нетилмицин 5–7,5 мг/кг/сут, цефоперазон + сульбактам в дозе 40–80 мг/кг/сут) в сочетании с человеческим нормальным внутривенным иммуноглобулином в дозе 0,5–1,0 г/кг на курс;
- при выявлении инфекций кожных покровов — наблюдение и местное лечение у дерматолога, назначение антибактериальных препаратов широкого спектра действия;
- при инфекции мочевыводящих путей — посев мочи, назначение антибактериальных препаратов и уросептиков.

Лечение ритуксимабом должно осуществляться в специализированном лечебном учреждении, специалисты которого имеют опыт ведения больных в состоянии выраженной иммуносупрессии. Лечебное учреждение должно иметь в своем арсенале необходимые лабораторные и диагностические подразделения для своевременной диагностики состояний, связанных с развитием нежелательных явлений на фоне терапии ритуксимабом, а также иметь в своем составе отделение реанимации и интенсивной терапии.

Тоцилизумаб — это рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору ИЛ 6 из подкласса иммуноглобулинов IgG₁.

Показания

- Юношеский артрит с системным началом.
 - Юношеский полиартрит.
 - Ювенильный ревматоидный артрит, серопозитивный.
 - Пауциартикулярный юношеский артрит.
- Препарат официально зарегистрирован по показанию «ревматоидный артрит» у взрослых.

Условия назначения тоцилизумаба

Перед назначением тоцилизумаба необходимо провести полное обследование пациента на наличие латентного туберкулеза, которое должно включать:

- реакцию Манту;
- рентгенографию и/или компьютерную томографию органов грудной клетки;
- при выявлении активного туберкулезного процесса показана консультация фтизиатра и назначение тоцилизумаба противопоказано;
- при положительной туберкулиновой пробе (папула более 5 мм) необходимо проведение диаскин-теста или туберкулиновых проб с разведением для определения активности туберкулезного процесса, а также показана консультация фтизиатра;
- в случае выявления тубинфицирования показана специфическая противотуберкулезная химиотерапия в течение 3 месяцев с возможным последующим назначением тоцилизумаба;
- перед введением тоцилизумаба также необходим контроль клинического анализа крови. При снижении числа лейкоцитов и нейтрофилов введение тоцилизумаба следует отложить до нормализации показателей;
- при назначении тоцилизумаба необходимо получить информированное согласие родителей и ребенка старше 14 лет, а также согласие локального этического комитета.

Схема введения

- Тоцилизумаб назначается по схеме 8–10 мг/кг 1 раз в 2–4 нед в зависимости от тяжести состояния ребенка.
- Препарат вводится внутривенно в виде медленной инфузии.
- Препарат разводится до 100 мл 0,9% раствором NaCl.

Нежелательные явления:

- лейкопения, нейтропения;
- инфузионные реакции: головная боль и реакции со стороны кожных покровов (сыпь, крапивница).

Ведение больных, получающих терапию тоцилизумабом

- На следующий день после инфузии тоцилизумаба необходим контроль клинического анализа крови. В случае снижения абсолютного числа нейтрофилов

ниже 1,5 тыс. показано введение рекомбинантного человеческого гранулоцитарного колониестимулирующего фактора в дозе 5 мкг/кг 1 раз в сутки до нормализации числа лейкоцитов и нейтрофилов.

- Пациентам, получающим тоцилизумаб, необходимо проведение реакции Манту, рентгенографии и/или компьютерной томографии органов грудной клетки каждые 6 мес. При выявлении признаков активной туберкулезной инфекции необходима отмена тоцилизумаба и консультация фтизиатра для решения вопроса о назначении специфической противотуберкулезной химиотерапии.
- Контроль клинического анализа крови 1 раз в 2 нед (возможно развитие выраженной лейкопении и нейтропении). В случае снижения абсолютного числа нейтрофилов ниже 1,5 тыс. показано введение рекомбинантного человеческого гранулоцитарного колониестимулирующего фактора в дозе 5 мкг/кг под контролем числа лейкоцитов и нейтрофилов.
- При появлении лихорадки, кашля показана срочная госпитализация в специализированный стационар.

Абатацепт — полностью человеческий рекомбинантный растворимый белок, состоящий из внеклеточного домена CTLA-4 человека и модифицированного Fc фрагмента IgG₁. Абатацепт селективно модулирует ключевой костимулирующий сигнал, необходимый для полной активации Т лимфоцитов, экспрессирующих кластер дифференцировки 28 (CD28).

Показания

- Юношеский полиартрит.
- Ювенильный ревматоидный артрит, серопозитивный.
- Пауциартикулярный юношеский артрит.

Препарат официально зарегистрирован по показанию «ювенильный ревматоидный артрит» у детей с 6-летнего возраста.

Условия назначения абатацепта

- Перед назначением абатацепта необходимо провести полное обследование пациента на наличие латентного туберкулеза с проведением реакции Манту, рентгенографии и/или компьютерной томографии органов грудной клетки. При положительной туберкулиновой пробе (папула более 5 мм) необходимо проведение диаскин-теста или туберкулиновых проб с разведением для определения активности туберкулезного процесса, а также показана консультация фтизиатра. В случае выявления тубинфицирования показана специфическая противотуберкулезная химиотерапия в течение 3 месяцев с возможным последующим назначением абатацепта.

Схема введения

- Абатацепт назначается в дозе 10 мг/кг по схеме 0, 2, 6 нед, далее каждые 4 нед.
- Препарат разводится на 100 мл 0,9% раствора NaCl.
- Препарат вводится внутривенно в течение 30 мин.

Нежелательные явления:

- возможно развитие трансфузионных реакций;
- инфекции верхних и нижних дыхательных путей.

Ведение больных, получающих терапию абатацептом

- Пациентам, получающим абатацепт, необходимо проведение реакции Манту, рентгенографии и/или компьютерной томографии органов грудной клетки каждые 6 мес.



ВОЗРОЖДЕНИЕ

Право просто двигаться

Межрегиональная общественная организация
содействия детям-инвалидам,
страдающим ревматическими болезнями
«Возрождение»

Наша миссия — помочь нашим детям
вернуться к счастливому детству



Дорогой доктор!
Давайте действовать вместе.
Сообщите, пожалуйста, родителям
Ваших юных пациентов
о нашей общественной организации.

Подробная информация на www.childhope.ru
e-mail: info@childhope.ru
(495) 783 74 42

- При выявлении признаков активной туберкулезной инфекции необходима консультация фтизиатра для решения вопроса о назначении специфической противотуберкулезной химиотерапии.

Дифференцированная терапия различных вариантов ЮА

Юношеский артрит с системным началом

- пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 10–30 мг/кг на введение в течение 3 последовательных дней. Показания — тяжелые и опасные для жизни системные проявления (кардит, пневмонит, васкулит), развитие осложнений ЮА (гемофагоцитарный синдром). Наличие лихорадки, сыпи, лимфаденопатии, гепатоспленомегалии не являются показанием к пульс-терапии ГК. В этой ситуации у большинства больных эффективна пульс-терапия метотрексатом.
- иммуносупрессивная терапия:
 - метотрексат в дозе 50 мг/м² 1 раз в неделю внутривенно без пульс-терапии или в сочетании с пульс-терапией ГК в течение 8 последовательных недель; при достижении эффекта (купирование лихорадки, снижение лабораторных показателей активности заболевания) — переход на внутримышечное или подкожное введение метотрексата в дозе 20–25 мг/м²/нед с 9-й недели лечения;
 - при сохранении лихорадки на фоне пульс-терапии метотрексатом в течение 4 нед. С 5-й недели метотрексат в дозе 50 мг/м² 1 раз в неделю внутривенно в комбинации с циклоспорином в дозе 4,5–5,0 мг/кг/сут для перорального приема; при достижении эффекта — с 9-й недели переход на подкожное или внутримышечное введение метотрексата в дозе 20–25 мг/м²/нед в сочетании с циклоспорином в дозе 4,5–5,0 мг/кг/сут перорально;
 - при неэффективности (сохранении лихорадки, кардита, пневмонита, серозита и других опасных для жизни проявлений, выраженных гематологических сдвигах) — ритуксимаб в дозе 375 мг/м² внутривенно 1 раз в неделю в течение 4 последовательных недель в комбинации с метотрексатом и (или) циклоспорином. За 30–60 мин до каждой инфузии премедикация ГК (метилпреднизолон в дозе 100 мг внутривенно), анальгетиками и антигистаминными препаратами (например, парацетамол и дифенгидрамин);
 - при неэффективности — тоцилизумаб в дозе 8–10 мг/кг массы тела на введение внутривенно 1 раз в 2–4 нед в комбинации с метотрексатом и (или) циклоспорином;
 - при неэффективности — ГК перорально в дозе 0,2–0,5 мг/кг/сут в сочетании с перечисленными выше методами лечения (правила назначения ГК см. раздел «Глюкокортикоиды»)
- внутрисуставное введение ГК;
- НПВП по показаниям;
- симптоматическая терапия;
- иммуноглобулин нормальный человеческий, стандартный и содержащий антитела классов IgG, IgA и IgM. Показан при наличии сопутствующей инфекции, сепсиса. Дозы и режим введения: 0,3–0,5 г/кг на курс ежедневно;
- антибактериальные препараты, антиагреганты, антикоагулянты, активаторы фибринолиза — по показаниям.

Лечение гемофагоцитарного синдрома

- Пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 10–30 мг/кг массы тела на введение в течение 3–5 последовательных дней с последующим назначением преднизолона для перорального приема в дозе 1–1,5 мг/кг массы тела в сут.
- Антибактериальные препараты
Показания: бактериальная инфекция, сепсис, сопровождающиеся сомнительным (0,5–2 нг/мл) или положительным (> 2 нг/мл) значением прокальцитонинового теста даже без очага инфекции, подтвержденной бактериологическим и/или серологическим методами. Следует назначить препараты с широким спектром действия (аминогликозиды 3 или 4-го поколения, цефалоспорины 3 или 4-го поколения, карбапенемы и др.). При явных проявлениях сепсиса показано сочетанное применение 2–3 антибиотиков разных групп с целью подавления активности грамположительной, грамотрицательной, анаэробной и грибковой флоры. Препараты вводят внутривенно или внутримышечно. Продолжительность курса лечения составляет 7–14 дней. При необходимости антибиотики меняют и продлевают курс лечения.
- Иммуноглобулин нормальный человеческий, стандартный и содержащий антитела классов IgG, IgA и IgM
Показания: сепсис, тромбоцитопения.
— Дозы и режим введения: 0,5–2,0 г/кг на курс
— Вводить ежедневно, медленно.
- При развитии ДВС-синдрома
— Гепарин вводится внутривенно (круглосуточно) или подкожно 4 раза в сутки из расчета 100–150 ЕД/кг под контролем значений АЧТВ; надрупарин кальция вводят подкожно 1 раз в сут из расчета 80–150 анти-Ха ЕД/кг. Продолжительность лечения прямыми антикоагулянтами составляет 21–24 сут с последующим назначением антикоагулянтов непрямого действия (варфарин).
— Свежезамороженная плазма в дозе 10 мг/кг/сут.
- Симптоматическая терапия (дезинтоксикационная, кардиотропная и др.) по показаниям.

Юношеский полиартрит, ювенильный ревматоидный артрит, серопозитивный

- НПВП. Диклофенак натрия в дозе 2–3 мг/кг, селективные ингибиторы циклооксигеназы 2 — нимесулид в дозе 3–5 мг/кг/сут, мелоксикам у детей в возрасте старше 12 лет в дозе 7,5–15 мг/сут;
- внутрисуставное введение ГК;
- иммуносупрессивная терапия:
 - метотрексат в дозе 12–15 мг/м²/нед подкожно или внутримышечно в течение первых 3 мес;
 - при недостаточной эффективности метотрексата в течение 3 мес — повышение его дозы до 20–25 мг/м²/нед;
 - при неэффективности высокой дозы метотрексата в течение 3 мес и (или) развитии побочных эффектов — комбинированная иммуносупрессивная терапия с лефлуномидом в дозе 0,6 мг/кг или монотерапия лефлуномидом в той же дозе при непереносимости метотрексата и развитии побочных эффектов;
 - при неэффективности комбинированной терапии в течение 3 мес — блокаторы ФНО α : инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт;
- инфликсимаб — в дозе 6 мг/кг на введение внутривенно по схеме: 0, 2, 6 нед и далее каждые 8 нед. Лечение инфликсимабом проводится в сочетании с метотрексатом в дозе 15–25 мг/м²/нед;

- адалимумаб — в дозе 40 мг на введение подкожно 1 раз в 2 нед. Назначается в сочетании с метотрексатом в дозе 15–25 мг/м²/нед;
- этанерцепт — 0,4 мг/кг на введение подкожно 2 раза в неделю. Назначается в сочетании с метотрексатом в дозе 15–25 мг/м²/нед;
 - при неэффективности — тоцилизумаб в дозе 8–10 мг/кг на введение внутривенно 1 раз в 2–4 нед в комбинации с метотрексатом и (или) циклоспорином;
 - перспективным препаратом для лечения юношеского полиартрита является новый биологический агент — абатацепт (блокатор костимуляции Т лимфоцитов);
 - при неэффективности — ГК перорально в дозе не более 0,25 мг/кг/сут в сочетании с перечисленными выше методами лечения.

Пауциартикулярный юношеский артрит

- НПВП;
- внутрисуставное введение ГК не чаще 1 раза в 3 мес;
- иммуносупрессивная терапия;
 - метотрексат в дозе 7,5–10 мг/м²/нед;
 - при неэффективности в течение 3 мес — повышение дозы метотрексата до 15 мг/м²/нед или назначение инфликсимаба в сочетании с метотрексатом по ранее описанной схеме;
 - комбинированная иммуносупрессивная терапия метотрексатом в дозе 10–15 мг/м²/нед (подкожно или внутримышечно) и циклоспорином в дозе 4,5–5,0 мг/кг/сут при сохранении активности суставного синдрома;
 - инфликсимаб или адалимумаб или этанерцепт в сочетании с метотрексатом или циклоспорином при неэффективности комбинированной терапии;
 - при неэффективности — тоцилизумаб в дозе 8–10 мг/кг на введение внутривенно 1 раз в 2–4 нед в комбинации с метотрексатом и/или циклоспорином;
 - перспективным препаратом для лечения пауциартикулярного варианта ЮА является новый биологический агент — абатацепт (блокатор костимуляции Т лимфоцитов).

Юношеский артрит с увеитом

Пациент с увеитом должен наблюдаться у офтальмолога и ревматолога. Медикаментозное лечение включает:

- НПВП;
- внутрисуставное введение ГК не чаще 1 раза в 3 мес;
- иммуносупрессивная терапия:
 - циклоспорин в дозе 3,5–5 мг/кг/сут;
 - при неэффективности — адалимумаб 40 мг/кг 1 раз в 2 нед в сочетании с циклоспорином;
 - в литературе встречаются данные об эффективности нового биологического агента — абатацепта (блокатора костимуляции Т лимфоцитов) в лечении ЮА с увеитом;
 - местное лечение увеита;
 - ГК (дексаметазон, бетаметазон)
 - ◆ При остром течении увеита назначают форсаж с дексаметазон-содержащими каплями: по 1 капле 6 раз в день, с постепенным снижением дозы (по 1 капле 1 раз в 2 нед) под контролем офтальмолога. Форсаж необходимо проводить в сочетании с применением НПВП-содержащих капель.

- ◆ При подостром и вялотекущем течении увеита проводят инстилляцию дексаметазона: по 1 капле 2–3 раза в день, с постепенным снижением дозы под контролем офтальмолога (по 1 капле 1 раз в 2 нед) до полной отмены.
- ◆ В случае неэффективности указанного лечения, а также при тяжелых пануевитах, проводят парабульбарные инъекции бетаметазона (0,5 мл) 1 раз в 10–14 дней. Необходимо помнить, что при проведении парабульбарных инъекций высок риск повреждения глазного яблока (птоз, периокулярный фиброз, фиброз периокулярных мышц, субатрофия ткани клетчатки в орбите, энофтальм);
- капли, содержащие НПВП (диклофенак, индометацин)
 - ◆ При остром течении увеита: по 1–2 капле 4–6 раз в день с постепенным снижением дозы (по 1 капле 1 раз в 2 нед) под контролем офтальмолога. В обязательной комбинации с форсажем дексаметазона.
 - ◆ При подостром и вялотекущем течении увеита проводят инстилляцию НПВП-содержащих капель: по 1 капле 2–3 раза в день, с постепенным снижением дозы под контролем офтальмолога (по 1 капле 1 раз в 2 нед) до полной отмены. Лечение начинают в комбинации с дексаметазон-содержащими каплями;
- мидриатики короткого действия назначаются для профилактики и лечения иридо-хрусталиковых синехий: мидриацил-содержащие капли: по 1–2 капле 2 раза в день в течение 1 мес под контролем офтальмолога. При необходимости курс может быть продлен до 2 мес;
- при наличии дистрофических изменений применяют 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 мес, затем 2 мес перерыв, затем повторный курс на 2 мес.

Хирургическое лечение

Основные виды оперативного лечения — это эндопротезирование суставов, тенотомии, капсулотомии.

Показаниями к хирургическому лечению являются:

- тяжелые деформации суставов, значительное ограничение движений в суставах;
- анкилозы суставов (эндопротезирование суставов);
- развитие асептического некроза головок бедренных костей (эндопротезирование тазобедренных суставов);
- выраженные контрактуры суставов, не поддающиеся медикаментозному и консервативному ортопедическому лечению (тенотомии, капсулотомии).

Ведение больного на амбулаторно-поликлиническом этапе

Ведение больных ЮА в амбулаторно-поликлинических условиях должен осуществлять:

- детский ревматолог;
- детский кардиоревматолог;
- врач-педиатр, прошедший цикл тематического усовершенствования по детской ревматологии, с учетом рекомендаций специализированного ревматологического отделения.

Госпитализация:

- показана всем детям с впервые установленным диагнозом для его подтверждения и выработки тактики терапии;

- в дальнейшем детям с юношеским артритом с системным началом не менее 3 раз в год для проведения полного обследования и при необходимости смены терапии;
- в случае обострения системных проявлений (обязательно!);
- детям с пауциартикулярным ЮА и юношеским полиарритом — не менее одного раза в год, а также при обострении заболевания, не купирующегося в амбулаторных условиях.

Физикальное обследование всем больным с поражением суставов проводится 1 раз в месяц. При лечении иммунодепрессантами:

- клинический анализ крови (число эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ) 1 раз в 2 нед. При снижении числа лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов ниже нормы — иммунодепрессанты отменить на 5–7 дней, после контрольного анализа крови, при нормализации показателей — возобновить прием препарата;
- анализ биохимических показателей (общий белок, белковые фракции, концентрация мочевины, креатинина, билирубина, калия, натрия, ионизированного кальция, трансаминаз, щелочной фосфатазы) — 1 раз в 2 нед. При повышении уровня мочевины, креатинина, трансаминаз, билирубина выше нормы — иммунодепрессанты отменить на 5–7 дней, после контрольного анализа крови, при нормализации показателей — возобновить прием препарата;
- анализ иммунологических показателей (концентрация IgA, IgM, IgG, СРБ, РФ, АНФ) — 1 раз в 3 мес. Всем больным проводится ЭКГ 1 раз в 3 мес. УЗИ брюшной полости, сердца, почек, рентгенологическое обследование грудной клетки, пораженных суставов, при необходимости — позвоночника, кресцово-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 (компьютерная, магнитно-резонансная томография) проводить по показаниям.

Больным, получающим НПВП и ГК, необходимо регулярное проведение эзофагогастродуоденоскопии с биопсией на *Helicobacter pylori* и морфологической диагностикой — 1 раз в 6 мес для исключения эрозивных, язвенных процессов и гастропатий.

Консультация окулиста и осмотр щелевой лампой всем больным с поражением суставов — 1 раз в 3 мес.

Всем детям с ЮА — оформление инвалидности.

Больным ЮА с системным началом показано обучение на дому для избежания контактов с инфекциями, которые могут спровоцировать обострение системных проявлений. Детям с полиарритом и пауциарритом обучение на дому — в периоды обострения. Во время посещения школы не показаны занятия физкультурой в общей группе. Необходимы занятия ЛФК со специалистом, знакомым с особенностями патологии.

Противопоказаны профилактические прививки, введение гамма-глобулинов.

Обучение больного

Больной и его родители должны знать об основных клинических признаках, характере заболевания, факторах, провоцирующих обострение. Они должны быть детально информированы обо всех достоинствах и побочных эффектах лекарственных средств, необходимости регу-

лярного приема препаратов. Следует инструктировать больных о важности тщательного регулярного мониторинга проводимой терапии. При появлении побочных эффектов пациент должен знать о последовательности своих действий (временной отмене лекарственных средств и обращении к врачу). Необходимо обучение самих пациентов и их родителей навыкам ежедневных тренировок, упражнений лечебной физкультуры.

Прогноз

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

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

У 40% больных с олигоарритом с ранним началом формируется деструктивный симметричный полиаррит. 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 связано с развитием амилоидоза или инфекционных осложнений у больных с системным вариантом ЮА, нередко возникающих в результате длительной ГК-терапии. При вторичном амилоидозе прогноз определяется возможностью и успехом лечения основного заболевания.

Заключение

ЮА относится к числу наиболее распространенных и тяжелых хронических воспалительных заболеваний у детей, которое в отсутствие эффективной терапии приводит к быстрой инвалидизации пациентов. Однако в последние годы взгляд на ЮА как на потенциально неизлечимое и прогностически неблагоприятное заболевание пересматривается. Это во многом связано с расширением возможностей ранней диагностики ЮА, что позволяет начинать активную терапию в дебюте болезни, и разработкой нового класса базисных противовоспалительных препаратов, так называемых «генно-инженерных биологических агентов», которые селективно блокируют важные звенья иммунопатогенеза ЮА. Уникальный механизм действия и максимально избирательное действие на иммунную систему, высокая частота достижения ремиссии болезни, развитие быстрого ответа на терапию свидетельствуют о целесообразности продолжения исследования эффективности и безопасности биологических агентов у больных различными вариантами ювенильного артрита. Таким образом, ранняя диагностика и своевременное начало адекватной иммуносупрессивной и биологической терапии — еще до появления деструктивных изменений в суставах и инвалидизации пациента — позволяют изменить неблагоприятный прогноз этого заболевания.