

Приложение
к приказу № 180
от «23» июня 2025 года
Министерства здравоохранения
Республики Узбекистан

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ПЕДИАТРИИ
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПО ВЕДЕНИЮ
БОЛЬНЫХ С ЮВЕНИЛЬНЫМ АРТРИТОМ С СИСТЕМНЫМ
НАЧАЛОМ У ДЕТЕЙ**

Ташкент – 2025

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПО
ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ С ЮВЕНИЛЬНЫМ АРТРИТОМ С
СИСТЕМНЫМ НАЧАЛОМ У ДЕТЕЙ**

1. Введение.

Ювенильный идиопатический артрит с системным началом относится к редким (орфанным) жизнеугрожающим и хроническим прогрессирующим заболеваниям, приводящим без лечения к смерти или инвалидности больного. Так, для данной патологии характерна высокая частота неблагоприятных исходов и осложнений, с отчетливой тенденцией к развитию ранней инвалидизации. Несмотря на достижения современной медицины, лечение системного варианта ювенильного артрита глюкокортикоидами и иммунодепрессантами не всегда эффективно. Применение глюкокортикоидов не контролируют течение заболевания, не предотвращает прогрессирование костно-хрящевой деструкции, а их длительное назначение приводит к развитию тяжелых, часто необратимых последствий.

http://disuria.ru/ Id/11/1107_kr21M08p2MZ.pdf?ysclid=lu6v31pvk4911522747

Настоящий клинический протокол включает в себя рекомендации по ведению детей с ювенильным артритом с системным началом, охватывает диагностику, лечение и реабилитацию детей с этой патологией

Код (ы) МКБ-11:

МКБ -11	
FA24.4	<u>Юношеский системный артрит</u>
	https://mkb-11.com/index.php?id=FA24

Дата пересмотра протокола: 2025 год, дата пересмотра 2029 г. или по мере появления новых ключевых доказательств. Все поправки к представленным рекомендациям будут опубликованы в соответствующих документах.

Ответственное учреждение по разработке данного клинического протокола и стандарта: Республиканский специализированный научно-практический медицинского центра педиатрии.

Руководитель рабочей группы

Абдукаюмов А.А. д.м.н.–директор Республиканского научно-практического медицинского центра педиатрии

Список основных авторов, группа дополнительных авторов:

Ахмедова Д.И.	Доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии №1 ТашПМИ, главный педиатр Министерства здравоохранения Республики Узбекистан
Ахмедова Н.Р.	Доктор медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной педиатрии №2 ТашПМИ
Сабирова Ф.Б.	Кандидат медицинских наук, заведующий отделением кардиоревматологии Республиканского научно-практического медицинского центра педиатрии, внештатный консультант ревматолог Министерства здравоохранения Республики Узбекистан
Арипов А.Н.	Доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией Республиканского научно-практического медицинского центра педиатрии

Ибрагимов А.А.	Кандидат медицинских наук, врач ординатор отделения кардиоревматологии Республиканского научно-практического медицинского центра педиатрии
Рузматова Д.М.	Кандидат медицинских наук, специалист Республиканского научно-практического медицинского центра педиатрии

Клинический протокол обсуждался путем неофициальной договоренности на итоговом заседании рабочей группы с участием профессоров и преподавателей ВУЗ, членов Ассоциации детских ревматологов Республики Узбекистан, организаторов здравоохранения (директоров филиалов РСНПМЦП и их заместителей) и врачей областных детских медицинских учреждений, проведенных в режиме онлайн, и в 2025 году. Это подтверждено протоколом №

Учреждение, ответственное за разработку настоящего клинического протокола и стандарта: Республиканский центр специализированной детской научно-практической медицины

Клинический протокол рассмотрен и утвержден Ученым Советом Республиканский Специализированный Научно-Практический Медицинского Центр педиатрии (дата и номер выписки из протокола обсуждения ученого совета): № . 2025

Техническая экспертиза и редактирование:

Экспертная оценка со стороны специалистов Экспертной группы при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан::

Шамансурова Елмира Амануллаевна, т.ф.д., профессор, заведующая кефадрой Семейного врача №1 Дата: . 2025г

Уровень обсуждения клинического протокола, дата и количество выдержек из отчетов, проведенных рецензий - сведения о рецензентах (фамилия, имя и отчество (при наличии), место работы, должность, научные звания) и краткий обзор отзывов.

Протокол прошел следующие этапы рассмотрения и утверждения:

Клинический протокол рассмотрен Ученым советом РИПИАТМ и утвержден протоколом № 2025г. Рецензенты: Костик М.М.-д.м.н. профессор, профессор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Главный внештатный

Настоящий национальный клинический протокол и стандарт разработаны под руководством заместителя министра здравоохранения Баситхановой Э.И, начальника управления медицинского страхования Алмардонова Ш.К., начальника отдела разработки и внедрения клинических протоколов и стандартов Нуримовой Ш.Р., а также с организационной и практической помощью главного специалиста отдела Джумаевой Г.Т. и ведущего специалиста отдела Рахимовой Н.Ф.

детский ревматолог г.Санкт–Петербурга и Северо-Западного Федерального округа Российской Федерации., Кузгибекова А.Б. доцент ,к.м.н., профессор кафедры семейной медицины Медицинского университета. г.Караганды,.Ахмедова И.М.-д.м.н. заведующей кафедрой Педиатрии и детского питания ЦРПКМР

Содержание:

1.	Введение.	5 страница
2.	Сокращения, используемые в протоколе:	7 страница
3.	Оснвная часть	9 страница
4	Методы подходы и процедуры диагностики	11 странгица
5.	Диагностический алгоритм	17 страница
6	Тактика лечения на амбулаторном уровне	20 страница
7	Тактика лечения на стационарном уровне	21 страница
8.	Организационные аспекты протокола	32 страница

Сокращения, используемые в протоколе:

АКР	Американская коллегия ревматологов
АКРпеди	Педиатрические критерии Американской коллегии ревматологов
анти-Ха	активность анти-десятого фактора свертывания крови
АНФ	Антинуклеарный фактор
ВАШ	Визуальная аналоговая шкала
ГИБП	Генно-инженерные биологические препараты
ГК	Глюкокортикостероиды
ДНК	Дезоксирибонуклеиновая кислота
ИЛ	Интерлейкин
ИЛ6	Интерлейкин 6
КТ	Компьютерная томография
ЛС	Лекарственное средство
ЛФК	Лечебная физкультура
МРТ	Магнитно-резонансная томография
НПВП	Нестероидные противовоспалительные препараты
ОРИ	Острая респираторная инфекция
РФ	Ревматоидный фактор
СОЭ	Скорость оседания эритроцитов
СРБ	С-реактивный белок
сЮА	Системный ювенильный артрит
сЮИА	Ювенильный идиопатический артрит с системным началом
УЗИ	Ультразвуковое исследование

УФО	Ультрафиолетовое облучение
ФНО	Фактор некроза опухоли
ЦМВ	Цитомегаловирус
ЭКГ	Электрокардиография
ЭхоКГ	Эхокардиография
ЮА	Ювенильный артрит
CINCA	Младенческое мультисистемное воспалительное заболевание
FCAS	Семейная холодовая крапивница
HLA-B27	Антиген В27 главного комплекса гистосовместимости 1 класса
IgG, M, A	Иммуноглобулины G, M, A
MKD	Мевалоновая ацидурия
MWS	Синдром Макла – Уэлса
PFAPA	Синдром PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis)
TRAPS	Периодическая синдром, ассоциированный с мутацией рецептора фактора некроза опухолей

Пользователи протокола по данной нозологии:

- Врачи общей практики;
- Педиатры;
- Детские кардиоревматологи;
- Иммунологи;
- Детские хирурги;
- Физиотерапевты;

Категория пациентов в данной нозологии:

Больные с подозрением на ювенильный артрит с системным началом и с установленным диагнозом ювенильный артрит с системным началом.

Шкала уровня доказательности, на основе доказательной медицины. Ушбу нозология учун протокол фойдаланувчилари.

Шкала уровня доказательности, на основе доказательной медицины:

Все ключевые рекомендации в этом руководстве имеют свою градацию от А до D латинскими буквами. При этом каждая градация соответствует определенному уровню информации. Это означает, что рекомендации основаны на данных исследований с разной степенью точности. Чем выше ценность рекомендации, тем выше надежность исследования, на котором она основана. Ниже представлена шкала, описывающая различные уровни рекомендаций, включенных в это руководство.

<i>Категория достоверности рекомендации</i>	<i>Квалификация</i>
А (уровень достоверности I)	Доказательства были получены в ходе крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ), о которых сообщалось в Кокрейновских систематических обзорах или систематических обзорах и метаанализах.
В (уровень достоверности II)	Доказательства были получены как минимум в одном контролируемом исследовании без рандомизации.
С (уровень достоверности III)	Доказательства получены в результате описательных исследований, таких как сравнительные исследования, корреляционные исследования и исследования «случай-контроль».

D (уровень достоверности IV)	Доказательства получены из отчетов экспертных комиссий, а также: <ul style="list-style-type: none"> • Описание серии событий или • Неконтролируемое исследование • Мнения и/или клинический опыт авторитетных экспертов.
------------------------------	---

2. ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ.

2.1. Введение:

Ювенильный идиопатический артрит с системным началом — редкое (орфанное) заболевание, опасное для жизни и хронически прогрессирующее, приводящее к смерти и инвалидности при отсутствии лечения. Таким образом, данная патология характеризуется высокой частотой негативных последствий и осложнений с выраженной тенденцией к развитию ранней инвалидизации. Несмотря на достижения современной медицины, лечение системного варианта ювенильного артрита глюкокортикоидами и иммунодепрессантами не всегда эффективно.

<https://congressph.ru/common/htdocs/upload/fm/revma13/19/prez/203.pdf>

Применение глюкокортикоидов не контролирует течение заболевания, не предупреждает развитие деструкции костей, их длительное назначение приводит к тяжелым, часто необратимым осложнениям.

<https://cyberleninka.ru/article/n/glyukokortikoidindutsirovannyy-osteoporoz-patogenez-profilaktika-lechenie?ysclid=lu6vx9e81t102814436>

Этот клинический протокол охватывает ведение, диагностику, лечение и реабилитацию детей с ювенильным артритом с системным началом.

[Ювенильный идиопатический артрит \(ЮИА\) - Педиатрия - Справочник MSD Профессиональная версия \(msdmanuals.com\)](http://www.msdmanuals.com/ru/clinical-features/pediatrics/juvenile-idiopathic-arthritis)

2.2. Общее определение:

ЭхоКГ- метод УЗИ, направленный на исследование морфологических и функциональных изменений сердца и его клапанного аппарата. Основан на улавливании отражённых от структур сердца ультразвуковых сигналов [1,2].

JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score) - Показатель активности заболевания ювенильным артритом (JADAS) - недавно разработанный композитный инструмент для оценки активности заболевания при ювенильном идиопатическом артрите (ЮИА). JADAS состоит из четырех предметов; общий анализ, общая оценка врача и пациента / родителя, а также скорость оседания эритроцитов (СОЭ) в качестве маркера воспаления. С-реактивный белок (СРБ) был предложен в качестве альтернативного воспалительного маркера [3,4]. <https://link.springer.com/article/10.1186/s12969-016-0085-5#:~:text=The%20Juvenile%20Disease%20Activity%20Score,thorough%20control%20of%20the%20patient>

Биологическая терапия – это комплекс лечебных мероприятий по реализации патогенетического принципа лечения болезни с использованием лекарственных средств (генно-инженерные биологические препараты) блокирующих, заменяющих или имитирующих эффекты эндогенных биологически активных веществ [5,6].

ILAR (International League of Associations for Rheumatology) - В 2007 году Международная лига против ревматизма была преобразована в Международную лигу ассоциаций ревматологов с миссией по развитию ревматологии в развивающихся странах. Исполнительный комитет ILAR состоит из лидеров партнерских организаций ACR, AFLAR, APLAR, EULAR и PANLAR [7,8,9]. <https://www.ilar.org/>

Гемофагоцитарный синдром – Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, тяжелое заболевание, в основе которого лежит расстройство регуляции иммунного ответа, приводящее к неконтролируемой активации цитотоксических Т лимфоцитов и макрофагов и, как следствие, тяжелому воспалительному повреждению органов [10,11].

Ревмофактор РФ - антитела к собственным иммуноглобулинам класса G. Аутоантитела (обычно относящиеся к классу IgM), реагирующие в качестве аутоантигена с собственными иммуноглобулинами G, изменившими свойства под влиянием вируса или другого агента. Синтезируются плазматическими клетками синовиальной оболочки [12,13].

Интерлейкины ИЛ - это растворимые медиаторы, продуцируемые в основном лимфоцитами и моноцитами и оказывающие регуляторное действие на другие клетки иммунной системы или клетки, участвующие в иммунной реакции организма [14,15].

Прокальцитонин - как маркер бактериальной инфекции Прокальцитонин (ПКТ) –это предшественник гормона кальцитонин (КТ). Совершенно случайно было открыто, что при бактериальной инфекции повышается концентрация ПКТ в крови [16,17].

Остеоденситометрия - метод рентгенологического исследования, направленный на определение минеральной плотности костной ткани. Денситометрия проводится с целью оценки риска развития остеопороза и эффективности терапии, замедляющей деминерализацию костных тканей [18].

Семейная средиземноморская лихорадка (Familial Mediterranean fever-FMF) - представляет собой наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, вызываемое мутациями в гене MEFV, который кодирует белок пирин, синтезируемый в клетках гранулоцитов. Мутации в данном гене приводят к неингибируемой активности пирина и, как следствие, неконтролируемому производству интерлейкина-1 (ИЛ-1). ИЛ-1 обуславливает эпизоды лихорадки с сопутствующим воспалением в брюшине, плевре и суставах [19,20].

<https://clinpractice.ru/upload/iblock/a6c/a6c0e390b74e798211a75d7772cbac2d.pdf?ysclid=lu6v hz1ls1183250502>

Болезнь Кацлмана - это редкое доброкачественное лимфопролиферативное заболевание, известное также как ангиофолликулярная лимфома, гигантская гиперплазия лимфатического узла, псевдоопухоль Кацлмана, лимфогамартрома и др [18,21].

Кальпротектин фекальный – это белок, вырабатываемый в лейкоцитах, его концентрация в кале прямо пропорционально числу лейкоцитов, попавших в кишечник. Определение количества кальпротектина в кале – исследование, позволяющее диагностировать [воспалительные заболевания кишечника](#) [20].

<https://cyberleninka.ru/article/n/znachenie-fekalnogo-kalprotektina-v-monitoringe-aktivnosti-vospalitelnyh-zabolevaniy-kishechnika?ysclid=lu6vjonlq4701529908>

Цитокины - группа гормоноподобных белков и пептидов - синтезируются и секретируются клетками иммунной системы и другими типами клеток. Цитокины включают интерлейкины [ИЛ (IL)], лимфокины, монокины, хемокины, интерфероны [Иф (IFN)], колонийстимулирующие факторы [КСФ (CSF)] [22].

Гипериммуноглобулин-Д-синдром (гипериммуноглобулинемия Д с приступами лихорадки) - Синдром периодической лихорадки с дефицитом мевалонаткиназы относится к группе наследственных форм периодической лихорадки, отличается ранним началом и относительно благоприятным течением, у больных обычно обнаруживается повышенный уровень иммуноглобулина D [24]. <https://cyberleninka.ru/article/n/sindrom-periodicheskoy-lihoradki-s-defitsitom-mevalonatkinazy-sindrom-giperimmunoglobulinemii-d-u-detey?ysclid=lu6vykjrmn444047927>

Диаскин тест - диагностический тест, который представляет собой рекомбинантный белок, содержащий два связанных между собой антигена - ESAT6 и CFP10, характерных для вирулентных штаммов микобактерий туберкулеза (Mycobacterium Tuberculosis и Mycobacterium Bovis) [25].

2. 3. Клиническая классификация:

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

Американская коллегия ревматологов (АКР, 2013) выделяет:

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

1)

Новые критерии классификации синдрома массивной активации макрофагов [3]:

- Лихорадочный пациент с известным или подозреваемым Системным ЮИА
- Ферритин > 684 нг/мл и 2 или более из нижеследующих критериев
- Количество тромбоцитов $\leq 181 \times 10^9/\text{л}$
- Аспартатаминотрансфераза > 48 ед./л
- Триглицериды > 156 мг/дл
- Фибриноген ≤ 360 мг/дл

<https://diseases.medelement.com/disease/%D1%8E%D0%B2%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D1%8B%D0%B9-%D0%B8%D0%B4%D0%B8%D0%BE%D0%BF%D0%B0%D1%82%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B9-%D0%B0%D1%80%D1%82%D1%80%D0%B8%D1%82-%D0%BF%D0%B5%D0%B4%D0%B8%D0%B0%D1%82%D1%80%D0%B8%D1%8F-%D0%BA%D0%BF-%D1%80%D0%BA-2022/17349>

3. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ

3.1. Критерии диагностики

Жалобы и анамнез:

Жалобы:

- боли и/или припухлость и болезненность суставов;
- утреннюю скованность;
- нарушение походки;
- повышение температуры тела до 38-40°C от одного до нескольких раз в сутки;
- высыпания на коже, усиливающиеся на высоте лихорадки;
- боли в мышцах;
- потерю веса.

Анамнез:

Провести анализ гинекологического и акушерского анамнеза матери [2,12,14,15,16,19]

Выяснение наличия урогенитальных и других инфекций (хламидийной, микоплазменной, цитомегаловирусной, герпетической, вируса Эпштейна-Барр и др.), которые могут быть триггерами сЮА у ребенка до и во время беременности. Данные о течение предыдущих беременностей. Необходимо выяснить, имели ли место внутриутробная гибель плода, хроническое невынашивание беременности, преждевременные роды, первичное или вторичное бесплодие. Все эти патологии могут быть следствием внутриутробного инфицирования плода, в частности вирусной и бактериальной

	инфекцией. Данные о течение настоящей беременности (вредности, с которыми мать имела дело во время беременности, гестозы первой и второй половины, угрозы прерывания на ранних и поздних сроках, анемия беременных, перенесенные заболевания во время беременности). Данные о течение родов (своевременность родов, длительность безводного промежутка, длительность первого и второго периодов родов, характер околоплодных вод, своевременность отделения плаценты и ее качество).
Провести анализ анамнеза жизни ребенка [2,12,14,15,16,19]	Особое внимание необходимо обратить на клинические проявления инфекций: конъюнктивит, омфалит, баланит, баланопостит, инфицированные синехии крайней плоти (у мальчиков), цистит, вульвовагинит, вульвит, асимптомная лейкоцитурия, дизурические явления, цистит (у девочек), частые отиты, бронхиты, пневмонии, наличие герпетических высыпаний на лице, частые острые респираторные инфекции (ОРИ), кишечные инфекции. Необходимо обратить внимание на наличие аллергических реакций, а также реакций на профилактические прививки, наличие животных, птиц в доме.
Провести анализ наследственного анамнеза [2,12,14,15,16,19]	Необходимо выявить наличие родственников с ревматическими болезнями (ревматоидным артритом, острой ревматической лихорадкой, системной красной волчанкой, дерматомиозитом, склеродермией и др.), болезнями, ассоциированными с HLA-B27 (болезнь Рейтера, болезнь Бехтерева, болезнь Крона, язвенный колит, псориатическая артропатия)
Провести анализ анамнеза заболевания [2,12,14,15,16,19]	Необходимо выяснить, что предшествовало развитию болезни (травма, ОРИ, бактериальная инфекция, прививка, инсоляция, психологическая травма, урогенитальная, кишечная инфекция, конъюнктивит, бронхолегочная инфекция, отит), получал ли пациент антибактериальные препараты: какие, какова была их доза и продолжительность приема. Оценить характер дебюта (острый или подострый, с поражением или без поражения суставов)

Клиническая картина и физикальное обследование: [2,12,19]

Оценить наличие лихорадки: температура тела поднимается $\geq 39^{\circ}\text{C}$ однократно или дважды в день в любое время дня, но чаще ближе к вечеру. Иногда сопровождается

проливным потом, редко – ознобом, быстро нормализуется или опускается ниже нормальных значений особенно в ранние утренние часы, в дебюте болезни лихорадка может не носить типичного для сЮА характера. При развитии **гемофагоцитарного синдрома лихорадка носит гектический характер.**

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

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

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

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

Провести перкуссию границ и аускультацию сердца: в большинстве случаев у детей старшего возраста вне зависимости от пола, возраста развивается перикардит. Перикардит может предшествовать манифестации артрита, развивается, как правило, на высоте обострения системных проявлений в любые сроки болезни. Длительность эпизода составляет 1-8 недель. Перикардит часто протекает бессимптомно, но может сопровождаться одышкой, болью в области сердца, усиливающейся в горизонтальном положении, иррадиирующей в спину, плечи, шею. При физикальном обследовании выявляются приглушенность сердечных тонов, тахикардия, расширение границ относительной сердечной тупости, шум трения перикарда.

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

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

Провести перкуссию и пальпацию живота, в том числе печени и селезенки: спленомегалия наиболее выражена в первые годы заболевания. Увеличение селезенки может быть значительным, но при этом не сопровождается нейтропенией. Гепатомегалия развивается реже, чем спленомегалия. Прогрессирующее увеличение размеров печени характерно для вторичного амилоидоза.

Провести осмотр, пальпацию всех групп суставов, оценить цвет кожи над суставом, местную температуру, наличие отека и боли: у большинства пациентов развивается полиартрит, который характеризуется резистентностью к противоревматической терапии и выраженной функциональной недостаточностью суставов. У пациентов с полиартритом нередко развиваются теносиновиты и синовиальные кисты. Наиболее часто в процесс вовлекаются лучезапястные, коленные и голеностопные суставы. Более чем у 50% больных поражаются также суставы шейного отдела позвоночника, мелкие суставы кистей и

челюстно-височные суставы. В дебюте болезни суставной синдром может быть минимальным, его распространенность нарастает в течение нескольких месяцев. В ряде случаев на протяжении нескольких лет суставной синдром не выражен и проявляется артралгиями. Необходимо обследовать суставы на наличие припухлости. Следует оценить температуру кожи над коленными и голеностопными суставами, прикасаясь к ним тыльной стороной пальцев, а затем — разницу температур симметричных участков кожи. При одностороннем воспалении суставов всегда определяют разницу температуры кожи.

Проверить объем пассивных и активных движений в суставах: Оценка подвижности суставов: в случае отсутствия болезненности в суставах при обычной амплитуде движений необходимо оценить появление боли (защитного напряжения мышц, сопротивления) при максимальной амплитуде движений.

Оценить симметричность движений:

-Шейный отдел позвоночника. Попросить: забросить голову назад (разгибание в норме – 50-60°), достать подбородком до грудины (сгибание в норме – 45°), повернуть голову вправо, влево (ротация в норме 60-80°), положить голову на правое и левое плечо (боковое сгибание - 40°).

-Челюстно-височные суставы. Попросить: открыть рот, выдвинуть вперед и назад нижнюю челюсть, произвести боковые движения нижней челюстью из стороны в сторону.

-Плечевые суставы. Попросить: поднять руки через стороны вверх, достать правое и левое ухо через затылок, достать правую и левую лопатку противоположной кистью сзади, снять самостоятельно рубашку, майку, причесаться.

-Локтевые суставы. Попросить: положить кисти на плечи (в норме угол сгибания не более 20°), разогнуть руку в локтевом суставе (в норме – не менее 180°), проверить пронацию и супинацию (в норме 90°).

-Лучезапястные суставы. Проверить: тыльное сгибание (в норме – 70°), ладонное сгибание (в норме – 90°).

-Мелкие суставы кистей рук. Попросить: собрать пальцы в кулак (кулак должен быть плотным), снять самостоятельно носки и колготки, расстегнуть и застегнуть пуговицы.

-В норме пальцы легко касаются ладони.

-Тазобедренные суставы: Проверить: отведение (не менее 140°), приведение (должен коснуться бедрами и коленями груди), ротация наружная и внутренняя (в норме – не менее 40-45°).

-Проба на внутреннюю ротацию в тазобедренных суставах. При этом ребёнок лежит на спине с согнутыми под углом 90° тазобедренными и коленными суставами. Держа колени вместе, поворачивают голени кнаружи.

-Почти при всех заболеваниях тазобедренных суставов в первую очередь изменяется внутренняя ротация.

-Коленные суставы. Попросить: согнуть ноги в коленных суставах (должен достать пяткой до ягодицы), сесть на колени и опустить ягодицы на пятки, разогнуть коленные суставы (угол 180°), присесть на корточки.

-Проверить симптом баллотации надколенника.

-Нижние конечности сгибают в коленных суставах. Обычно касание пятками ягодиц происходит без труда. Максимально разгибают нижние конечности в коленных суставах в положении ребёнка на спине.

-Суставы стоп, голеностопные суставы. Проверить: тыльное сгибание (в норме – угол 45°), подошвенное разгибание (в норме – угол 20°), супинация (поворот стопы внутрь – 30°), пронация (поворот стопы кнаружи – 20°). Попросить: встать на цыпочки и пройти, встать на пятки и пройти (в норме ребенок должен сделать это без затруднений). Наблюдают за асимметрией при перемещении лодыжек в разных направлениях. Заметное ограничение сгибания выявляют обычно без затруднений, даже при отсутствии видимой припухлости суставов.

Оценить походку:

Варианты походки:

-с быстрым переносом массы тела с больной ноги на здоровую (поражение коленных, тазобедренных суставов, стоп). Больной встает на всю стопу или носок (поражение пятки),

-«утиная» – переваливающаяся (двустороннее поражение тазобедренных суставов).

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

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

Лабораторная диагностика :[3,19]

-клинический анализ крови - лейкоцитоз ($>30-50 * 10^9/л$) с нейтрофильным сдвигом влево, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) (до 100 мм/ч, иногда выше), гипохромная анемия, тромбоцитоз ($>500 * 10^9/л$). При развитии гемофагоцитарного синдрома развиваются тромбоцитопения, лейкопения, эритропения, снижается показатель СОЭ. Картина клинического анализа крови не является специфичной для сЮА, следовательно, дифференциально-диагностический поиск должен продолжаться.

-исследования коагуляционного гемостаза - при наличии проявлений васкулита, при подозрении на Гемофагоцитарный синдром (для гемофагоцитарного синдрома характерно снижение концентрации факторов свертывания крови II, VII, X)

-коагулограмма- при наличии проявлений васкулита, нарушений периферического кровообращения, признаков гемофагоцитарного синдрома (для сЮА характерны изменения в системе гемостаза по типу гиперкоагуляции. При развитии гемофагоцитарного синдрома выявляется повышение содержания фибриногена и продуктов деградации фибрина (ранний доклинический признак). В дальнейшем при развитии коагулопатии развиваются признаки гипокоагуляции.)

-анализ мочи клинический, микроскопическое исследование осадка мочи, определение белка в моче - проводится всем пациентам для дифференциальной диагностики с болезнями почек и исключения других ревматических, неревматических болезней и ятрогенных осложнений. Микро- макрогематурия может быть следствием токсического влияния НПВП и метотрексата на почки; протеинурия может быть проявлением амилоидоза почек. При сЮА, как правило, изменений нет.

-анализ крови биохимический (сывороточная концентрация общего белка, альбумина, общего билирубина (прямая, непрямая фракции), креатинина, мочевины, мочевой кислоты, трансаминаз, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), креатинфосфокиназы (КФК), амилазы, электролитов, триглицеридов, ферритина).

-прокальцитонинный тест (при наличии системных проявлений) - проводится для дифференциальной диагностики с острым воспалительным ответом (сепсисом). При остром воспалительном ответе значение будет высоким. При сЮА без инфекционных осложнений прокальцитонинный тест отрицательный.

-иммунологический анализ крови - определяются концентрации иммуноглобулинов (Ig), Ревмофактор (РФ), антистрептолизин О (АСЛО), антинуклеарный фактор (АНФ), антитела к двуспиральной ДНК, антитела к циклическому цитрулиннированному пептиду (АЦЦП), антитела к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА), SLc70. Также определяется HLA-B27. Концентрации IgM, IgG и СРБ, при сЮА как правило, значительно повышены; АНФ, антитела к двуспиральной ДНК, АЦЦП, АНЦА, SLc70, HLA-B27 – отрицательные, уровень комплемента повышен.

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

-кожная проба с туберкулином (реакция Манту, Диаскинтест)

-определение антител классов А, М, G в крови к Salmonella enterica, Yersinia enterocolitica, Y. pseudotuberculosis, Chlamydia trachomatis, C. psittaci, C. pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae проводится всем пациентам, перед назначением/коррекцией

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

- **ПЦР крови, слюны, мочи на вирусы герпетической группы** проводится всем пациентам перед назначением/коррекцией противоревматической терапии, пациентам, получающим глюкокортикостероиды (ГК) и/или иммунодепрессанты, и/или ГИБП, пациентам с клиническими проявлениями герпетической инфекции, пациентам с интерстициальной пневмонией.

- **бактериологического исследование слизи с миндалин и с задней стенки глотки на аэробные и факультативно анаэробные микроорганизмы**

- **определение антител класса М, G к пневмоцистам** проводится пациентам с очаговой и/или интерстициальной пневмонией, получающим ГК и/или иммунодепрессанты, и/или ГИБП.

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

- **микробиологическое исследование крови и мочи**

- **исследование кала на кальпротектин**

Инструментальная диагностика- УД- D [14,15,16,19]

- комплексное ультразвуковое исследование внутренних органов

- эхокардиография

- электрокардиография

- ультразвуковое исследование суставов всем пациентам с активным артритом

- рентгенография/компьютерная томография пораженных суставов

- магнитно-резонансная томография пораженных суставов

- эзофагогастродуоденоскопия с биопсией слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки

- биопсия слизистой оболочки желудка на наличие *Helicobacter pylori*

- компьютерная томография органов грудной полости

- остеоденситометрия

Консультации других специалистов

Рекомендуется проведение консультации других специалистов с целью диагностики и лечения проявлений основного заболевания, сопутствующей патологии и/или осложнений: - УД- D

- Офтальмолог
- Эндокринолог
- Отоларинголог.
- Стоматолог, ортодонт
- Фтизиатр
- Гематолог, онколог
- Ортопед-травматолог.
- Генетик (множественные малые аномалии развития, синдром дисплазии соединительной ткани).
- Иммунолог
- клинический фармаколог
- консультация врача по лечебной физкультуре и спорту
- консультация физиотерапевта

3.2 ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ



3.3. Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований:

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Системная Красная волчанка	В начальный период болезни – полиартралгии летучего характера и несимметричное поражение суставов. В разгар болезни – симметричное поражение суставов.	Клинический анализ крови (лейкопении и тромбоцитопении), определение волчаночного антикоагулянта, антинуклеарного фактора, антител к ДНК, антифосфолипидных антител.	Поражение суставов не сопровождается эрозиями и стойкими деформациями, утренней скованностью. В клинической картине часто выявляются типичная эритема лица, полисерозит (чаще плеврит), нефрит, поражение центральной нервной системы
Геморрагический васкулит (болезнь Шенлейна - Геноха)	Артралгии или артрит, полиморфная сыпь.	Консультация гематолога.	Суставной синдром нестойкий. Отмечается геморрагическая сыпь на нижних конечностях, крупных суставах, ягодицах. Сочетается с абдоминальным и почечным синдромом.
Хронический неспецифический язвенный колит, болезнь Крона	Суставной синдром: периферический асимметричный артрит преимущественным поражением нижних конечностей.	Высокая частота обнаружения HLA-B27. Показано проведение Эзофагогастродуоденоскопии, видеокапсульной эндоскопии, колоноскопии с биопсией и морфологическим исследованием слизистой оболочки кишки.	Спондилит, сакроилеит, связан с активностью основного заболевания.
Туберкулез	Суставной синдром: выраженные артралгии, поражение позвоночника, односторонний гонит, коксит. Также различают реактивный полиартрит, развивающийся на	Сочетается с положительными туберкулезными пробами. Необходима компьютерная томография органов грудной	Развивается диффузный остеопороз, краевые дефекты костей, редко – ограниченная костная полость с наличием секвестра; разрушение суставных концов костей, их смещение и подвывихи.

	<p>фоне висцерального туберкулеза. Характерно поражение мелких суставов.</p>	<p>клетки и пораженных суставов.</p>	
<p>Гипериммун оглобулин- Д-синдром (гипериммун оглобулинем ия Д с приступами лихорадки)</p>	<p>Повторяющиеся эпизоды лихорадки в сочетании с головной болью, лимфаденопатией, спленомегалией, артралгией, желудочно-кишечными расстройствами (боли в животе, диарея, тошнота) и кожными высыпаниями (пятнистая или пятнисто-папулезная, уртикарная, редко – петехиально-пурпурная сыпь локального характера). Артрит обычно симметричный, не деструктивный, с поражением крупных суставов. Кожные и суставные симптомы разрешаются медленно. Высокие лабораторные показатели активности (ускорение СОЭ, лейкоцитоз, тромбоцитоз, нарастание острофазовых показателей).</p>	<p>Лабораторным критерием диагностики является определение повышенного уровня сывороточного IgD выше 100UI/ml в двух определениях в течение 1мес.; при этом уровень IgD не коррелирует с интенсивностью клинических проявлений. В 80% случаев отмечается повышение содержания IgA и в 40% - IgG. Выявление мутаций гена мевалонаткиназы, расположенного на длинном плече 12-й пары хромосом. Наиболее частой мутацией, обнаруживаемой у 75% пациентов, является V3771.</p>	<p>Продолжительность приступов составляет 3-7 дней, пароксизмы наблюдаются с периодичностью 4-6 недель. Начало, как правило, с первых лет жизни. Могут наблюдаться оральные и генитальные язвы. В сыворотке крови – снижение уровня сывороточного холестерина, а во время фебрильных приступов в моче может наблюдаться мевалоновая кислота (промежуточный продукт биосинтеза холестерина).</p>
<p>Болезнь Кастлмана</p>	<p>Периодическая лихорадка, снижение массы тела, увеличение лимфоузлов, анемия, воспалительная активность крови</p>	<p>Биопсия лимфоузлов является основным методом постановки диагноза, а также отнесения заболевания к тому или иному гистологическому типу. Рекомендуются гистологическое</p>	<p>Периферическая невропатия, нейропатии, боли в грудной клетке или в органах брюшной полости</p>

		исследование препарата костного мозга	
--	--	--	--

<https://cyberleninka.ru/article/n/differentsialnaya-diagnostika-yuvenilnogo-artrita-s-sistemnym-debyutom-i-revmaticheskikh-masok-onkogematologicheskikh-zabolevanij?ysclid=lu6voszqao170297319>

4. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЯ

4.1. Немедикаментозное лечение (элементы здорового образа жизни, правильного питания, двигательной активности, режим дня и сна, диета (стол №10));

4.2. Медикаментозное лечение

Нестероидные противовоспалительные препараты рекомендуются:

Ведение пациентов в амбулаторных условиях

Ведение всех пациентов с юношеским артритом с системным началом

Направление детей в бюро медико-социальной экспертизы для оформления статус «ребенок-инвалид»; обучение на дому детей в стадии активной болезни; занятия ЛФК в стадии ремиссии болезни [14,15,16].

Ведение пациентов, получающих ГК и иммунодепрессанты [19]

- Проведение клинического анализа крови 1 раз в 2 нед
- Проведение биохимического анализа крови 1 раз в 2 нед
- Проведение иммунологического анализа крови 1 раз в 3 мес
- Проведение клинического анализа мочи — 1 раз в мес
- Проведение ЭКГ 1 раз в 3 мес.
- Проведение УЗИ брюшной полости, сердца, почек — 1 раз в 6 мес
- Проведение плановой госпитализации 2 раза в год
- Внеплановая госпитализация в случае обострения болезни или стойкой непереносимости иммунодепрессанта

Ведение пациентов, получающих генно-инженерные биологические препараты

Ведение пациентов, получающих ингибиторы ФНО α [22]

- Проведение клинического анализа крови 1 раз в 2 нед
- Проведение биохимического анализа крови 1 раз в 2 нед
- Проведение иммунологического анализа крови 1 раз в 3 мес
- Проведение клинического анализа мочи — 1 раз в мес
- Проведение ЭКГ 1 раз в 3 мес.
- Проведение УЗИ брюшной полости, сердца, почек — 1 раз в 6 мес
- Проведение плановой госпитализации 2 раза в год
- Проведение консультации окулиста 1 раз в 3 мес
- проведение внеплановой госпитализации в случае обострения болезни

Ведение пациентов, получающих ритуксимаб*, канакинумаб* [10,18]

- Проведение осмотра врачом-ревматологом 1 раз в мес
- Проведение клинического анализа крови 1 раз в 2 нед
- Назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (филграстим) 5–10 мкг/кг/сутки подкожно при лейкопении и нейтропении с абсолютным числом нейтрофилов менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$
- Назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (филграстим) 5–10 мкг/кг/сутки подкожно в сочетании с антибиотиками широкого спектра действия внутривенно при фебрильной нейтропении (нейтропения, сопровождающаяся лихорадкой)
- Проведение биохимического анализа крови 1 раз в 2 нед \

***-не зарегистрированные препараты в Республике Узбекистан**

- Проведение иммунологического анализа крови 1 раз в 3 мес
- Назначение человеческого нормального внутривенного иммуноглобулина, содержащего IgA, G и M, в дозе 2–8 мл/кг в случае снижения сывороточного уровня всех иммуноглобулинов

- Назначение человеческого нормального внутривенного иммуноглобулина, содержащего IgG, в дозе 2–8 мл/кг в случае снижения сывороточного уровня иммуноглобулина G (IgG)
- Проведение клинического анализа мочи — 1 раз в мес
- Проведение ЭКГ 1 раз в 3 мес.
- Проведение УЗИ брюшной полости, сердца, почек — 1 раз в 6 мес
- Назначение внутривенно: ко-тримаксозола + триметоприма 15 мг/кг/сутки (по триметоприму), кларитромицина 15 мг/кг/сутки и цефтриаксона 50– 100 мг/кг при катаральных явлениях, лихорадки, кашле
- Проведение плановой госпитализации 2 раза в год
- проведение внеплановой госпитализации в случае обострения болезни или развития серьезных нежелательных явлений.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УЧЕТОМ ВИДОВ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ:

- 1) Обязательна непрерывность и преемственность терапии (продолжить терапию, начатую и рекомендованную ревматологом специализированной клиники/отделения)
 - Детям с высокой и средней степенью активности болезни специализированная медицинская помощь оказывается в условиях круглосуточного стационара.
 - Детям с низкой степенью активности и ремиссией болезни специализированная медицинская помощь оказывается в условиях круглосуточного и дневного стационара.

ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ:

- 1) карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента (схемы, алгоритмы);

1) немедикаментозное лечение (элементы здорового образа жизни, правильного питания, двигательной активности, режим дня и сна, диета **(стол №.10)**);

2) Нестероидные противовоспалительные препараты рекомендуются:

- при низкой активности болезни и отсутствии факторов неблагоприятного прогноза;
- всем пациентам на этапе обследования при наличии лихорадки и болевого синдрома;
- монотерапия не более 1 мес у всех пациентов вне зависимости от активности болезни и наличия факторов неблагоприятного прогноза (уровень D):

диклофенак натрия 2–3 мг/кг/сутки,

или

нимесулид 3–5 мг/кг/сутки,

или

мелоксикам 7,5–15 мг/сутки.

Глюкокортикоиды (ГК): [4,8,9,11,22]

3C	Рекомендуется назначение глюкокортикоидов (ГК) при опасных для жизни системных проявлениях (стойкая фебрильная или гектическая лихорадка и/или кардит, и /или пневмонит, и/или серозит) [9]
4D	Глюкокортикоиды назначаются после исключения онкологической патологии при опасных для жизни системных проявлениях (кардит, пневмонит, васкулит) — пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 10–30 мг/кг/введение в течение 3, при необходимости — 5 дней подряд
3C	Внутрисуставное введение глюкокортикоидов на любом этапе болезни (при наличии показаний) в качестве сопутствующей терапии [9] рекомендуются для введения бетаметазон или триамцинолон-ацетонид не чаще 1 раза в 4 мес.

В случае обострения артрита чаще, чем 1 раз в 4 мес. внутрисуставное введение глюкокортикоидов не рекомендуется. Не рекомендуется внутрисуставное введение глюкокортикоидов при полиартрите.

- **Иммунодепрессанты и генно-инженерные биологические препараты:** [4,8,9,10,11,21,22]

1A	Рекомендуется назначение иммунодепрессантов и генно-инженерных биологических препаратов [9] Не назначаются на этапе обследования, до установления диагноза «Системный артрит» и исключения гемобластоза, лимфопролиферативного заболевания или солидной опухоли
1A	Назначение тоцилизумаба. Детям с массой тела ≥ 30 кг рекомендуется назначение тоцилизумаба 8 мг/кг/введение; детям с массой тела < 30 кг – 12 мг/кг/введение внутривенно 1 раз в 2 нед [9,21]. Назначение тоцилизумаба рекомендуется на любом этапе болезни при неэффективности НПВП и/или ГК, и/или метотрексата, а также детям, ранее, не получавшим ГК и метотрексат. При отсутствии активного артрита рекомендуется проведение монотерапии тоцилизумабом; при наличии активного артрита рекомендуется сочетание тоцилизумаба в той же дозе с метотрексатом в дозе 15 мг/м ² 1 раз в неделю подкожно. Предпочтительнее применять раствор для инъекций в градуированных шприцах.
1A	Назначение канакинумаба* в дозе 4 мг/кг подкожно 1 раз в 4 недели при неэффективности НПВП и/или ГК, и/или метотрексата [9,10] Назначение канакинумаба* рекомендуется при неэффективности тоцилизумаба в сочетании (или без) с метотрексатом (наличие системных проявлений, отсутствие 30% улучшения по критериям АКРпеди через 3 мес. и стадии неактивной болезни по критериям С. Wallace – через 6 мес.)

**-не зарегистрированные препараты в Республике Узбекистан*

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

- ритуксимаб* 375 мг/м²/введение внутривенно 1 раз в неделю в течение 4 последовательных недель + метотрексат 15–25 мг/м²/введение 1 раз в неделю внутримышечно: [18]

- за 30–60 мин до каждой инфузии — премедикация глюкокортикоидами (метилпреднизолон в дозе 100 мг внутривенно), анальгетиками и антигистаминными препаратами (парацетамол и дифенгидрамин).

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

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

1A	Переключение на ингибиторы ФНО α : назначение адалимумаба* детям с 13 до 17 лет в дозе 40 мг 1 раз в 2 недели, а детям с 4 до 12 лет – в дозе 24 мг/м ² поверхности тела, максимальная доза составляет 40 мг., или этанерцепта* 0,4 мг/кг/введение подкожно 2 раза в нед. или 0,8 мг/кг/введение 1 раз в неделю [9].
2B	Назначение ингибиторов ФНО α при парциальной неэффективности тоцилизумаба, канакинумаба*, ритуксимаба* (ремиссии системных проявлений в течение года и рецидивирующем артрите).

При неэффективности всех вышеперечисленных препаратов:

— ГК перорально 0,2–0,5 мг/кг/сутки в сочетании с перечисленными выше методами лечения

ГЕМОФАГОЦИТАРНЫЙ СИНДРОМ

ЗС	Назначение глюкокортикоидов. Рекомендуется проведение пульс-терапии метилпреднизолоном 10–30 мг/кг/введение, или назначение дексаметазона 10–20 мг/м ² /сутки в сочетании (или без) с преднизолоном для перорального приема 1–2 мг/кг/сутки и/или ингибитором кальциневрина 3–5 мг/кг/сутки [9]. Доза дексаметазона снижается постепенно после купирования клинических и лабораторных признаков гемофагоцитарного синдрома
-----------	---

В случае воспалительного ответа, бактериальной инфекции, сопровождающихся сомнительным (0,5–2 нг/мл) или положительным (> 2 нг/мл) значением прокальцитонинового теста даже без очага инфекции, подтвержденной бактериологическим и/или серологическим методом:

***-не зарегистрированные препараты в Республике Узбекистан**

— антибактериальные препараты (аминогликозид 3 или 4-го поколения, цефалоспорины 3 или 4-го поколения, карбапенемы и др.);

— иммуноглобулин нормальный человеческий, стандартный и содержащий иммуноглобулины классов G, A и M по 0,5–2,0 г/кг/курс.

• В случае синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания:

— гепарин 100–150 ЕД/кг/сутки внутривенно (круглосуточно) или подкожно 4 раза в сутки под контролем значений активированного частичного тромбопластинового времени, или

— надропарин кальция в дозе 200–300 анти-Ха ЕД/кг/сутки подкожно 2 раза в сутки под контролем анти-Ха-факторной активности сыворотки (0,4–0,6 МЕ/мл) в течение 21–24 суток, далее — варфарин под контролем международного нормализованного отношения МНО (2–3);

— ингибиторы фибринолиза (в случае активации фибринолиза); транексамовая кислота 15 мг/кг/сутки внутривенно каждые 6–8 ч со скоростью 1 мл в мин;

— свежезамороженная плазма (по показаниям);

— эритроцитная взвесь с удаленным лейкоцитарным слоем (по показаниям);

— тромбоконцентрат (по показаниям).

В 2018 году PRO-KIND Немецким обществом детской ревматологии (GKJR) предложено Целевое лечение (treat to target): Консенсусная стратегия лечения от цели к цели для начальной терапии вероятного системного ювенильного идиопатического артрита (SJIA) и Стратегия согласованного лечения для целевого SJIA: [1]

Рисунок 1. Цели лечения системного ювенильного идиопатического артрита.

- ✓ Лечение должно проводиться последовательно.
- ✓ Общая оценка врача оценивается по шкале от 0 до 10, где 0 обозначает отсутствие активности какого-либо заболевания, а 10 - максимальную активность заболевания.
- ✓ Оценка активности ювенильного артрита (JADAS) -10 представляет собой сумму из 4 отдельных оценок, а именно:

-общая оценка врача (диапазон 0–10),

-общая оценка пациента или родителя (диапазон 0–10),

-количество активных суставов (диапазон 0–10),

-нормализованная скорость оседания эритроцитов через 1 ч ([наблюдаемая скорость - 20] / 100, т. Е. Значения до 20 мм / ч оцениваются как 0, а значения, равные или превышающие 120 мм / ч, оцениваются как 10).)

- или С-реактивный белок (СРБ; [наблюдаемый СРБ в мг / л - 10] / 100, т.е. значения до 10 мг / л оцениваются как 0, а значения, равные или превышающие 110 мг / л, оцениваются как 10)

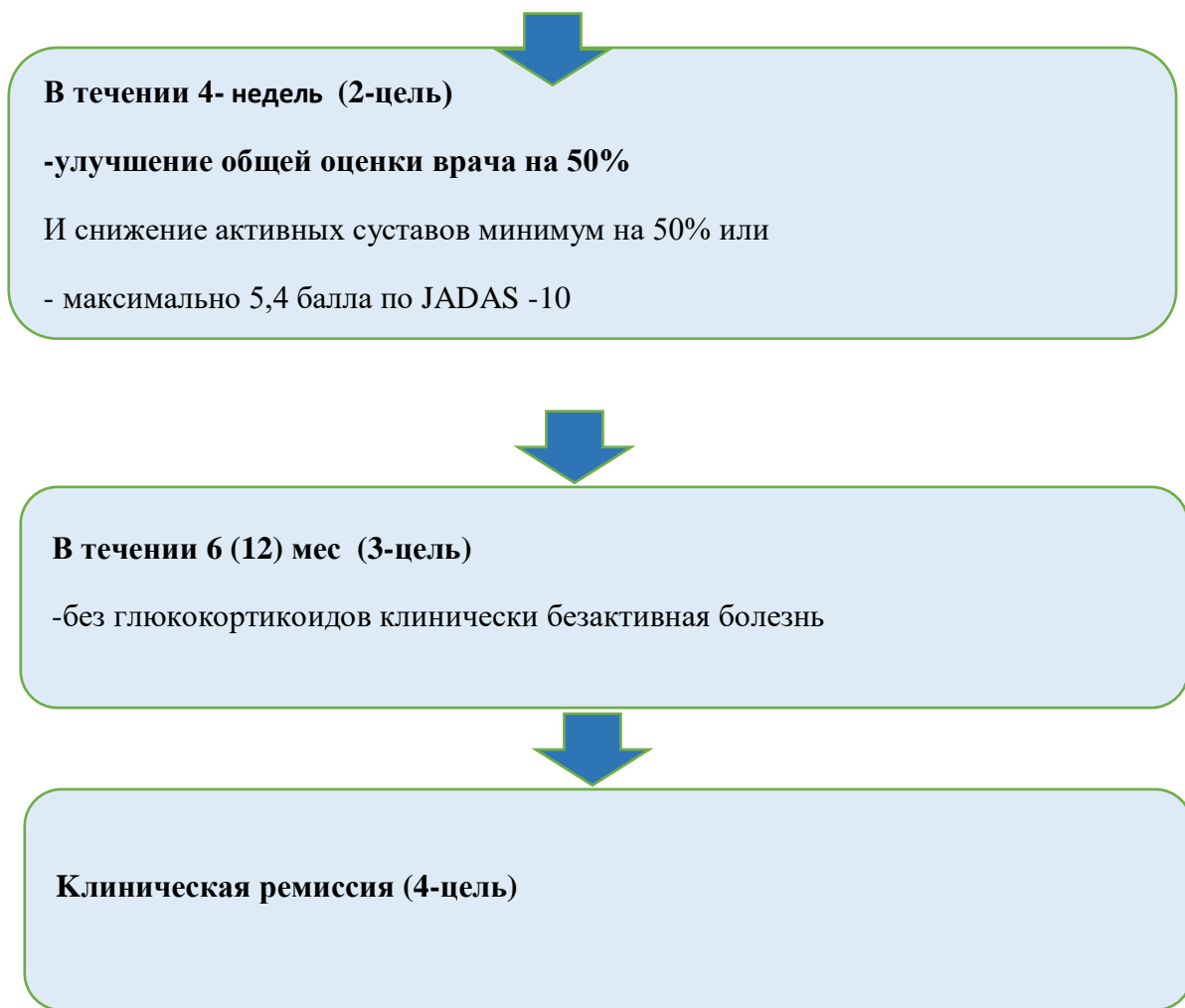


Рисунок 2. Консенсусная стратегия лечения от цели к цели для начальной терапии вероятного системного ювенильного идиопатического артрита (SJIA):
https://translated.turbopages.org/proxy_u/en-ru.ru.850db989-66016431-0e884e15-74722d776562/https/ped-rheum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12969-018-0224-2

- Максимальные дозы для глюкокортикоидов: в.в. Пульс терапия метилпреднизолоном (20–30 мг / кг / день [макс. 1000 мг / день) в течение 5 дней или преднизолон эквивалентно 1–2 мг / кг / день (макс. 80 мг / день).

- «Биологический» относится к анакинре*, канакинумабу* или тоцилизумабу. Максимальные дозы для биопрепаратов:

1. Анакинра* 8 мг / кг / сутки (макс. 300 мг / сутки), канакинумаб*. 300 мг каждые 4 недели,
2. Тоцилизумаб (для массы тела > 30 кг) 8 мг / кг (макс. 800 мг) в / в. каждые 2 недели и (для массы тела <30 кг) 12 мг / кг каждые 2 недели.

Кроме того, нестероидные противовоспалительные препараты могут использоваться для облегчения симптомов в любом этапе.

Комбинированная терапия с биологическими агентами не рекомендуется.

Сокращения: ANA-Анакинра; CAN-канакинумаб; CID-клиническое неактивное заболевание; GC-глюкокортикоиды; IVMP-внутривенное введение метилпреднизолона; PDN-преднизон / преднизолоновый эквивалент.

* не учитывается этими стратегиями. ↓ = уменьшение дозы или частоты (сужение); ↑ = увеличение дозы или частоты

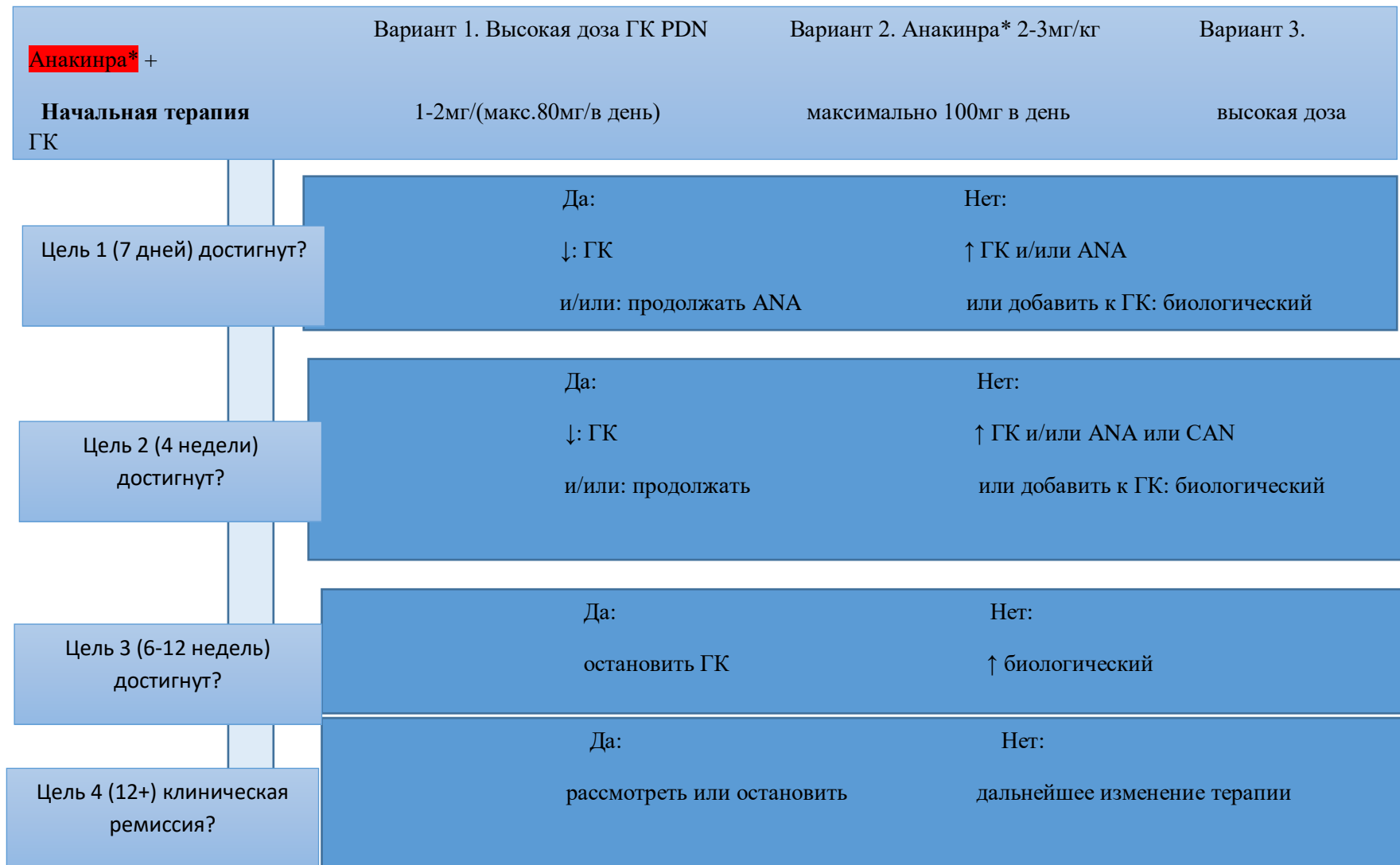


Рисунок 3. Стратегия согласованного лечения для целевого SJIA:

- Максимальные дозы для глюкокортикоидов: в.в. Пульс терапия метилпреднизолоном (20–30 мг / кг / день [макс. 1000 мг / день) в течение 5 дней или преднизолон эквивалентно 1–2 мг / кг / день (макс. 80 мг / день).

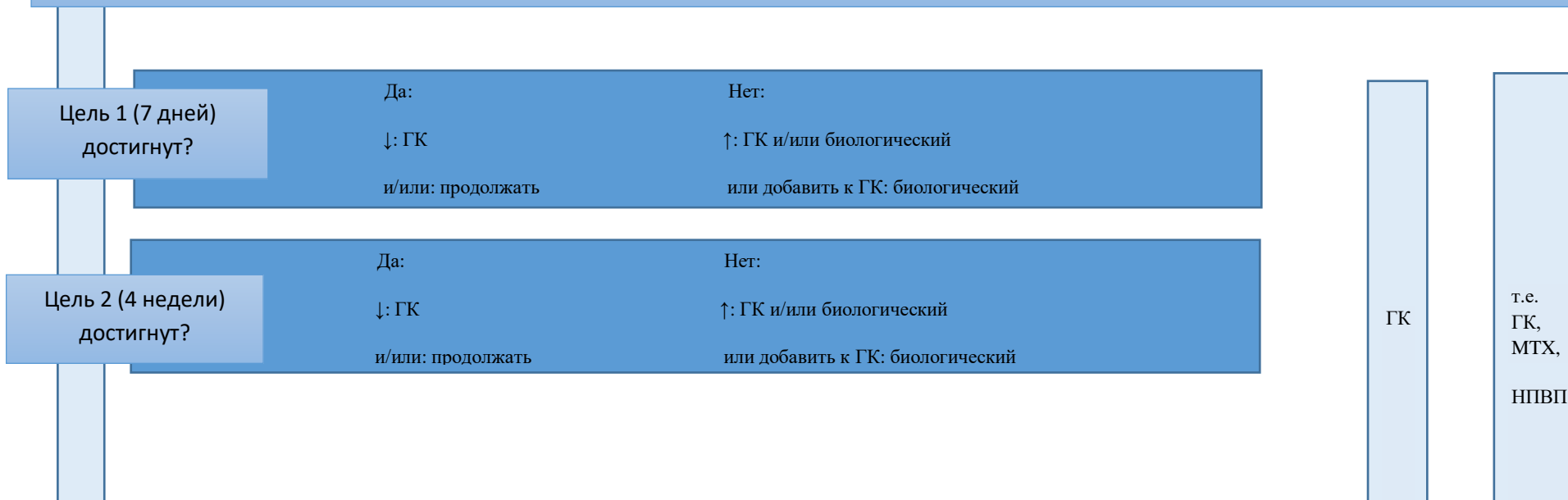
- «Биологический» относится к анакинре*, канакинумабу* или тоцилизумабу. Максимальные дозы для биологических препаратов:

1. Анакинра* 8 мг/кг / день (макс. 300 мг / день), канакинумаб* 8 мг / кг (макс. 600 мг) каждые 4 недели,

2. Тоцилизумаб (для массы тела > 30 кг) 8 мг / кг (макс. 800 мг) внутривенно каждые 2 недели и (для массы тела <30 кг) 12 мг / кг каждые 2 недели. Кроме того, нестероидные противовоспалительные препараты могут использоваться для облегчения симптомов в любом этапе.

Сокращения: АНА-Анакинра; CAN-канакинумаб; CID-клиническое неактивное заболевание; GC-глюкокортикоиды; то есть внутрисуставные; IVMP-внутривенное введение метилпреднизолона; МТХ-метотрексат; НПВП-нестероидный противовоспалительный препарат; PDN-преднизон / преднизолоновый эквивалент; TCZ-тоцилизумаб; ФНО-фактор некроза опухолей-альфа. ↓ = уменьшение дозы или частоты (сужение); ↑ = увеличение дозы или частоты

	Вариант 1. Высокая доза ГК PDN	Вариант 2. Анакинра* 2-3мг/кг	Вариант 3. Канакинумаб*	Вариант 4. TCZ
НАЧАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ	1-2мг/(макс.80мг/в день)	максимально 100мг в день	4мг/кг (макс 300мг)	если > 30 кг: 8 мг/кг
	+/- IVMP 3 дня		каждые 4 недели	(макс. 800мг) каждые 2 нед



Цель 3 (6-12 недель) достигнут?	Да:	Нет:	НЕТ (полиартрит без системной активности)
	остановить ГК рассмотреть или	↑ биологический или переключится	рассмотреть блокаторы ФНО α

Цель 4 (12+) клиническая ремиссия?	Да:	Нет
	рассмотреть или остановить биологический	дальнейшее изменение терапии

Таблица - Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения):

Лекарственная группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
НПВП	Диклофенак натрия, таблетки 25мг, 50мг;	С 6 лет и подросткам 1-3 мг/кг/сутки в 2-3 приема.	В
	Ибупрофен суспензия, 100мг/5мл – 50, 100, 150 мл.; таблетки 200мг для приема внутрь	Детям с 6-ти мес возраста (с массой тела более 7 кг.) – 20-40 мг/кг/сут в 3-4 приема. Детям 6 – 9 лет (21-30 кг) по 100 мг (½ таблетки) 4 раза в день. Детям 9 – 12 лет (31–41 кг) по 200 мг (1 таблетка) 3 раза в день. Детям старше 12 лет (более 41 кг) по 200 мг (1 таблетка) 4 раза в день.	В
	Напроксен, таблетки 275мг, 550 мг.	Детям старше 12 мес – 10-20 мг/кг / сут в 2 приема (максим. суточная доза – 750 мг.).	В
ГК	Преднизолон, таблетки 5 мг.	В зависимости от варианта ЮИА внутрь начальная доза 0,5 мг/сут (суточная доза не более 20мг/сут), поддерживающая – 0,2-0,3 мг/сут.	А
	Метилпреднизолон, таблетки 4мг, 16 мг.	Внутрь назначается по тем же принципам, что и преднизолон (5 мг преднизолона эквивалентен 4мг метилпреднизолона).	С
Антиметаболит (синтетический цитостатик), иммунодепрессанты.	Метотрексат (мл) шприц 0,75мг, 10 мг, 15мг, 20мг, 25 мг; таблетки 2,5 мг, 5 мг, 10 мг.	дозе 15-20 мг/м2/нед, подкожно, или внутрь еженедельно.	А
Витамин и витаминподобные средства, стимулятор гемопоэза.	Фолиевая кислота, таблетки 1мг	5 мг/сутки (0,005 г/сутки) на следующий день после приема метотрексата либо 0,001 г/сутки ежедневно за исключением дня приема метотрексата	В
Нецитотоксический иммунодепрессанты.	Сульфасалазин, таблетки 500 мг	Детям – 30-50 мг/кг/сут в 2 приема.	В
Нецитотоксический иммунодепрессанты.	Лефлуномид, таблетки 10 мг, 20 мг.	20 мг/сут., в два приема внутрь.	В
БП (ингибиторы	Адалимумаб* (мл), шприц разовый	Детям при массе тела от 15кг до <30кг применяют в дозе по 20мг 1 раз в 2 нед,	В

ФНО α), иммунодепрессанты.	0,4мг - 0,8мл флакон 0,2 мг-0,4 мл	подкожно; при массе тела ≥ 30 кг - 40мг (в дозе 24 мг/м ² на введение) 1 раз в 2 недели подкожно; применяется у детей с возраста 2-х лет.	
	Этанерцепт* (мл) лиофилизат 25 мг, 50 мг для приготовления раствора для подкожного введения	В дозе 0,4 мг/кг на введение подкожно 2 раза в неделю (максимальная разовая доза 25 мг) или 0,8 мг/кг 1 раз в неделю (максимальная разовая доза 50мг); применяется у детей с возраста 2-х лет.	В
	Канакинумаб*- лиофилизат 150мг, 1 флакон растворителя содержит воды для инъекций - 5мл	4 мг/кг подкожно 1 раз в 4 недели	А
	Анакинра*- раствор для инъекций 100мг/0,67 мл: шприцы одноразовые	8 мг/кг / день (макс. 300 мг / день)	Д
	Ритуксимаб* концентрат для приготовления раствора для инфузий 10мг/1мл, 100мг /10мл, 500мг/50мл	375 мг/м ² /введение внутривенно 1 раз в неделю в течение 4 последовательных недель	Д
	Тоцилизумаб, Раствор для подкожного введения 162мг/0,9мл	у детей с массой < 30 кг подкожно 1 раз в 3 недели; у детей с массой > 30 кг подкожно 1 раз в 2 недели.	В

*- Ўзбекистон Республикасида рўйхатдан ўтмаган дори воситалари

Жадвал - Мухим дори-дармонлар рўйхати (100% фойдаланиш эҳтимоли бор):

Лекарственная группа	Лекарственные средства	Способ применения	Уровень доказательности
НПВП	Индометацин	0,5-1,0мг/кг/сут С 12 лет	С
НПВП	Мелоксикам 7,5 мг, 15 мг. Суспензия 7,5 мг в 5 мл, 100 мл.	Детям с 2-х лет возраста – 0,15-0,2 мг/кг/сут в 1-2 приема.	В
Антибиотики –	Цефтриаксон, порошок для	Детям до 12 лет в дозе 20-75 мг/кг/сут внутривенно, внутримышечно.	В

Цефалоспорины	приготовления раствора для инъекций 0,5 г, 1г	Старше 12 лет 1-2 г. 1 раз в сутки или 0,5-1,0 г.каждые 12 час.	
Регулятор кальциево-фосфорного обмена	(кальция - 250 мг, холекальцефирол - 50 мг)	Внутри детям от 5 до 12 лет по 1 табл. 1 раз в день, старше 12 лет по 1 табл. 2 раза в день.	В
Витамин (Д – регулирует фосфорно-кальциевый обмен)	Холекальцефирол	Детям профилактические дозы - 500 – 1000 МЕ/сут (1-2 капли); терапевтические дозы – 2000-5000МЕ/сут (4-5 капель).	А
Ингибиторы протонного насоса	Омепразол, капсулы 10, 20 мг	По 1 капсуле в сутки при появлении гастроинтестинальных симптомов и в период терапии ГКС.	В
Блокатор H2-антигистаминных рецепторов	Фамотидин, таблетки 20 мг	Детям старше 3-х лет с массой тела более 10 кг 2 мг/кг/сут в 2 приема или по 20 мг 2 раза в сутки (максим. не боле 40 мг/сут).	С
Гепатопротекторное средство	Урсодезоксихолевая кислота, капсула 250 мг, суспензии	Рекомендуемая доза составляет 10 мг урсодезоксихолевой кислоты на 1 кг массы тела в сутки.	С
ИАПФ	Каптоприл	0,3-1,5 мг/кг/сут внутрь. Начальная доза 6,25—12,5 мг 2-3 раза в сутки.	В
	Эналаприл, таблетки 2,5 мг	0,1-0,4 мг/кг/сут внутрь 2-3 раза в сутки.	В
	Фозиноприл, таблетки 10мг	Суточная доза 10 мг в один прием.	В
М-холиноблокаторы (мидриатик)	Тропикамид, глазные капли 0,5%-15,0	Детям по 2 капли 0,5% раствора, при необходимости повторное закапывание через 10-15 мин.	С
Регуляторы водно-электролитного баланса и кислотно-щелочного состояния.	Натрия хлорид, изотонический раствор для инфузий 0,9% -200 мл	Внутривенно (капельно, струйно).	А
Средства для энтерального и парэнтерального питания	Декстроза, раствор для инфузий 5% - 200мл	Внутривенно (капельно, струйно).	А
Антисептики и дезинфици-	Этанол, раствор 70% -100 мл	Наружно для обтирания: наносят на кожу с помощью ватных тампонов, салфеток. Делают компрессы.	

рующие препараты и прочие			
Антисептики и дезинфицирующие препараты	Повидон-йод раствор 1% во флаконе - 1л.	Для наружного применения.	С

4. Хирургическое вмешательство. Все пункты по введению пациентов основана на консенсусной рекомендации Международных экспертов [4D].

Рекомендовано эндопротезирование [9].

Эндопротезирование тазобедренных суставов проводится детям с 3-4 стадией вторичного коксартроза.

В периоды обострения заболевания ограничивать двигательный режим ребенка. Полная иммобилизация суставов с наложением лангет противопоказана.

- Употребление пищи с повышенным содержанием кальция и витамина D для профилактики остеопороза

- Статические ортезы типа шин, лонгет, стелек и динамические отрезки в виде легких съемных аппаратов

5. Реабилитация

Лечебная физкультура (ЛФК) [19]

ЛФК важнейший компонент лечения юношеского артрита. Необходимы ежедневные упражнения для увеличения объема движений в суставах, устранения сгибательных контрактур, восстановления мышечной массы. При поражении тазобедренных суставов – тракционные процедуры на пораженную конечность после предварительной консультации ортопеда, хождение на костылях.

В период развития коксита и асептического некроза тазобедренных суставов передвижение больного без костылей противопоказано. Лечебную физкультуру проводить в соответствии с индивидуальными возможностями больного.

6.Профилактика и диспансерное наблюдение

Первичная профилактика не разработана, поскольку этиология окончательно не установлена.

Вторичная профилактика обострения заболевания и прогрессирования инвалидности.

Рекомендуется:

-проведение диспансерного наблюдения за детьми;

-длительное проведение поддерживающей терапии, разработанной с учетом индивидуальных особенностей пациента и варианта болезни;

-постоянный контроль безопасности проводимого лечения и при необходимости его коррекция;

-обеспечение охранительного режима (ограничение психо-эмоциональных и физических нагрузок, при необходимости обучение детей на дому, посещение школы лишь при получении стойкой клинико-лабораторной ремиссии,

-ограничение контактов для уменьшения риска развития инфекционных заболеваний);

-предохранение от инсоляции и применения УФО (использование солнцезащитных кремов, ношение одежды, максимально закрывающей кожу, головных уборов с полями, отказ от поездок в регионы с высоким уровнем инсоляции);

-индивидуальный подход к вакцинации (вакцинация детей может проводиться только в период полной ремиссии заболевания, при длительном ее сохранении по индивидуальному графику);

-введение гамма-глобулина осуществляется только при абсолютных показаниях. [14,15,16].

5) индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе (отсутствие признаков воспаления брюшины, отсутствие послеоперационных осложнений, с указанием диагностических критериев наблюдения за эффективностью проводимых лечебных мероприятий).

<https://cyberleninka.ru/article/n/algorithm-diagnostiki-i-lecheniya-yuvenilnogo-artrita>

7.ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

7.1 Сведения об отсутствии конфликта интересов – отсутствуют.

7.2. Данные экспертов (специалистов республики и зарубежных стран); Шомансурова Эльмира Амануллаевна – кандидат медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой поликлинической медицины, физического воспитания ТашПМИ. Рецензенты (3 внешних, на уровне республики и из зарубежной страны) (Ф.И.О., Место работы, звание и должность);

1.Костик М.М.-д.м.н. профессор, профессор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Главный внештатный детский ревматолог г.Санкт–Петербурга и Северо-Западного Федерального округа Российской Федерации.

2. Кузгибекова А.Б. доцент ,к.м.н., профессор кафедры семейной медицины Медицинского университета. г.Караганды

3.Ахмедова И.М.-д.м.н. заведующей кафедрой Педиатрии и детского питания ЦРПКМР

7.3. Указание условий пересмотра протокола (пересмотр протокола через 3 или 5 лет после его разработки или при наличии новых методов с уровнем доказательности);

7.4. Список использованной литературы (ссылки на источники, указанные в тексте отчета, обязательны):

Список использованной литературы:

1. Claas H. Hinze, Dirk Holzinger, Elke Lainka, Johannes-Peter Haas, Fabian Speth et al., 2018 PRO-KIND SJIA project collaborators/ Practice and consensus-based strategies in diagnosing and managing systemic juvenile idiopathic arthritis in Germany/ Hinze et al. Pediatric Rheumatology (2018) 16:7/9-10-11 [Practice and consensus-based strategies in diagnosing and managing systemic juvenile idiopathic arthritis in Germany - PubMed \(nih.gov\)](#)

2. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG. et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. Arthritis Care Res (Hoboken). 2011;63:465-82 [2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features - PubMed \(nih.gov\)](#)

3. Ravelli A, Minoia F, Davi S, et al. 2016 Classification criteria for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organization collaborative initiative. Ann Rheum Dis. 2016;75(3):481–489. [2016 Classification Criteria](#)

[for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative - PubMed \(nih.gov\)](#)

4. Harris JG, Kessler EA, Verbsky JW. Update on the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2013;13(4):337-346. [Update on the treatment of juvenile idiopathic arthritis - PubMed \(nih.gov\)](#)

5. Horneff G. Update on biologicals for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opin Biol Ther.* 2013;13(3):361 -376. [Update on biologicals for treatment of juvenile idiopathic arthritis - PubMed \(nih.gov\)](#)

6. Martini A. Systemic juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmun Rev.* 2012;12:56-9. [Systemic juvenile idiopathic arthritis - PubMed \(nih.gov\)](#)

7. Marzan KAB, Shaham B. Early juvenile idiopathic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2012;38:355-72. [Early juvenile idiopathic arthritis - PubMed \(nih.gov\)](#)

8. Otten MH, Anink J, Spronk S. et al. Efficacy of biological agents in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review using indirect comparisons. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1806-12. Doi:10.1136/annrheumdis-2012-201991. [Efficacy of biological agents in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review using indirect comparisons - PubMed \(nih.gov\)](#)

9. Ringold S., Weiss P.S., Beukelman T. et al. 2013 Update of the 2011 American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis^ Recommendations for the Medical Therapy of Children With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Tuberculosis Screening Among Children Receiving Biologic Medications. *Arthritis Care & Research.* Vol. 65, No. 10 October 2013, pp 1551-1563. [2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications - PubMed \(nih.gov\)](#)

10. Ruperto n, et al. Canakinumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis and active systemic features: results from the 5-year long-term extension of the phase III pivotal trials .*Ann Rheum Dis* 2018; 77:1710–1719. doi:10.1136/annrheumdis-2018-213150. [Canakinumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis and active systemic features: results from the 5-year long-term extension of the phase III pivotal trials - PubMed \(nih.gov\)](#)

11. Sandborg C, Mellins ED. A new era in the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med.* 2012;367:2439-40. [A new era in the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis - PubMed \(nih.gov\)](#)

12. Wallace CA, Giannini EH, Huang B. et al. American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63:929-36. [American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis - PubMed \(nih.gov\)](#)

13. Алексеева ЕИ. Ювенильный идиопатический артрит: клиническая картина, диагностика, лечение. *Вопросы современной педиатрии.* 2015;14(1):78—94. [ЮВЕНИЛЬНЫЙ ИДИОПАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ: КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ | Алексеева | Вопросы современной педиатрии \(spr-journal.ru\)](#)

14. Баранов АА, Алексеева ЕИ. Ювенильный артрит: клинические рекомендации для педиатров. Москва: ПедиатрЪ. 2013. [M08.2 Юношеский артрит с системным началом.pdf \(aspirre-russia.ru\)](#)

15. Баранов АА, Алексеева ЕИ, Бзарова ТМ. и др. Протокол ведения пациентов с ювенильным артритом. *Вопросы современной педиатрии.* 2013;12:37-56. [Протокол ведения пациентов с ювенильным артритом – тема научной статьи по клинической медицине читайте бесплатно текст научно-исследовательской работы в электронной библиотеке КиберЛенинка \(cyberleninka.ru\)](#)

16. Баранов А.А, Алексеева Е.И. Клинические рекомендации для педиатров. Ревматические болезни у детей. Москва: Педиатр. 2016. 144 стр.

17. Детская ревматология. Атлас. 2-е издание. Под ред. АА Баранова, ЕИ Алексеевой Москва: ПедиатрЪ. 2015. 348 с. 66-69. [Детская ревматология. Атлас. 2-е издание \(spr-journal.ru\)](#)
18. Alexeeva EI, Valieva SI, Bzarova TM. et al. Efficacy and safety of repeat courses of rituximab treatment in patients with severe refractory juvenile idiopathic arthritis. Clin Rheumatol. 2011;30:1163-72. [Efficacy and safety of repeat courses of rituximab treatment in patients with severe refractory juvenile idiopathic arthritis - PubMed \(nih.gov\)](#)
19. Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB. et al. Textbook of pediatric rheumatology. 5th edn. Elsevier Saunders, Philadelphia. 2016. [Cassidy's textbook of pediatric rheumatology | WorldCat.org](#)
20. Wallace CA, Giannini EH, Spalding SJ. et al. Trial of early aggressive therapy in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum. 2012;64:2012-21. [Trial of early aggressive therapy in polyarticular juvenile idiopathic arthritis \(wiley.com\)](#)
21. Yokota S, Itoh Y, Morioli T, Origasa H, Sumitomo N, Tomobe M. Tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis in a real world clinical setting: results from 1 year of post marketing surveillance follow up of 417 patients in Japan. Ann Rheum Dis. 2015. Doi:10.1136/annrheumdis-2015-207818. pii: annrheumdis-2015-207818. [Tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis in a real-world clinical setting: results from 1 year of postmarketing surveillance follow-up of 417 patients in Japan - PubMed \(nih.gov\)](#)
22. Wei W, Knapp K, Wang L, Chen CI, Craid GL, Ferguson K, et al. Treatment persistence and clinical outcomes of tumor necrosis factor inhibitor cycling or switching to a new mechanism of action therapy: real world observational study of rheumatoid arthritis patients in the US with prior tumor necrosis factor inhibitor therapy Adv Ther 2017;34:1936-52 [Treatment Persistence and Clinical Outcomes of Tumor Necrosis Factor Inhibitor Cycling or Switching to a New Mechanism of Action Therapy: Real-world Observational Study of Rheumatoid Arthritis Patients in the United States with Prior Tumor Necrosis Factor Inhibitor Therapy - PubMed \(nih.gov\)](#)
23. Sriharsha Grevich, Susan Sheno. Update on the management of systemic juvenile idiopathic arthritis and role of IL-1 and IL-6 inhibition Adolescent Health, Medicine and Therapeutics 2017;8 125-135. [Update on the management of systemic juvenile idiopathic arthritis and role of IL-1 and IL-6 inhibition - PubMed \(nih.gov\)](#)