

Группа по разработке клинических рекомендаций. В данной работе участвовало 5 групп: 1) Группа руководителей высшего звена из 4 детских ревматологов, которые контролировали и координировали проект и помогли в разработке его рамок и первоначальных вопросов, касавшихся пациентов/выборки, лечения, сравнения и результатов (PICO - Patient/Population, Intervention, Comparison, and Outcomes), а также участвовали в составлении публикации; 2) группа по обзору литературы, возглавляемая опытным консультантом, которая завершила поиск литературы и абстрагирование данных и оценила качество доказательной базы; 3) группа экспертов, состоявшая из 9 детских ревматологов, которые помогли в разработке рамок проекта и в уточнении вопросов PICO; 4) комиссия для голосования, состоявшая из 15 детских ревматологов и 2 взрослых пациентов с ЮИА, которые оказали помощь в разработке объема проекта и в уточнении вопросов PICO и голосовали за внедрение рекомендаций; 5) группа родителей и пациентов, состоящая из 9 взрослых пациентов с ЮИА и 2 родителей детей с ЮИА, которые рассмотрели сопоставленные данные и предоставили информацию о своих ценностях и предпочтениях в ходе отдельного заседания. В приложении 2 (доступно на веб-сайте *Arthritis Care & Research* по адресу <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.23870/abstract>) представлены списки участников каждой группы. В соответствии с политикой Американской коллегии ревматологии (ACR - American College of Rheumatology) главные исследователи и консультант по обзору литературы не имели потенциальных конфликтов интересов. Также лишены конфликтов интересов были более 50% членов каждой из команд.

Разработка вопросов PICO и значение результатов. Группа руководителей высшего звена определила первоначальные рамки проекта, ключевые принципы и примеры соответствующих вопросов PICO. Группами экспертов были предложены следующие темы для разработки клинических рекомендаций: острый и хронический передний увеит, олигоартрит, полиартрит, системный артрит, сакроилеит, энтезит и артрит височно-нижнечелюстного сустава. Вопросы PICO по каждой теме разрабатывали, обсуждали и уточняли на очном совещании. Впоследствии рамки проекта были ограничены пациентами с несистемным полиартритом, сакроилеитом и энтезитом, которых признали наиболее уязвимыми. Вопросы PICO по этим темам были впоследствии рассмотрены и уточнены группой экспертов и комиссией по голосованию по электронной почте.

Выборки (таблица 1). Хотя существующие критерии классификации Международной лиги ревматологических ассоциаций (ILAR - International League of Associations for Rheumatology) оказались полезны для выявления однородных групп пациентов для включения в исследование, более поздние данные свидетельствовали о том, что указанные группы могли не полностью отражать основную генетическую и клиническую гетерогенность заболевания и не соответствовать критериям для выбора терапии (20-22). По этой причине было принято решение основать текущие клинические рекомендации на широких клинических фенотипах, а не на категориях ILAR. Такой же поход использовали для разработки клинических рекомендаций 2011 г. (15). Ниже приведены выборки пациентов, на которые ориентированы данные клинические рекомендации. Текущие рекомендации предназначены для больных с типичным фенотипом и могут быть неприменимы в случае редких симптомов или крайне устойчивого к терапии заболевания.

Таблица 1. Понятия и определения*

Термин	Определение
Выборка с полиартритом	Дети с ЮИА и несистемным полиартритом (≥ 5 когда-либо вовлеченных суставов); могут включать детей из категорий ILAR ЮИА: полиартикулярный (ревматоидный фактор положительный или отрицательный), расширенный олигоартикулярный, энтезит-связанный, псориазический и недифференцированный артрит.
Факторы риска	Одно или несколько из следующих: положительный ревматоидный фактор, положительные антитела к циклическому цитруллиновому пептиду, повреждение суставов.
Умеренная/высокая активность заболевания	Клинический индекс активности ювенильной болезни на основе cJADAS-10 $> 2,5$.
Низкая активность заболевания	Клинически JADAS-10 $\leq 2,5$ и ≥ 1 активного сустава.
Выборка с сакроилеитом	Пациенты с активным сакроилеитом, которые, скорее всего, окажутся отнесены к категориям ILAR, связанным с энтезитом, псориазическим артритом и недифференцированным артритом, но могут включать пациентов любой категории ЮИА ILAR.
Активный сакроилеит	Зафиксированные ранее или текущие признаки сакроилеита по данным магнитно-резонансной томографии наряду с клиническими проявлениями сакроилеита (например, боль при прямой пальпации крестцово-подвздошных суставов) и/или симптомами воспалительной боли в спине.
Выборка с энтезитом	Пациенты с активным энтезитом (воспалением участков прикрепления сухожилий к костям), которые, скорее всего, окажутся отнесены к категориям ILAR, связанным с энтезитом, псориазическим или недифференцированным артритом, но могут включать пациентов любой категории ЮИА ILAR.
Активный энтезит	Болезненность и/или припухлость энтезов, требующая квалифицированной медицинской помощи.

* Активность заболевания (средняя/высокая и низкая) согласно клиническим показателям активности ювенильных заболеваний на основе 10 суставов (cJADAS-10) представлена в виде общего параметра и должна интерпретироваться в клиническом контексте. ЮИА = ювенильный идиопатический артрит ILAR = International League of Associations for Rheumatology, Международная лига ревматологических ассоциаций

Полиартрит. В эту группу входили дети с ЮИА и полиартритом (≥ 5 когда-либо вовлеченных суставов) и могли быть включены детей из разных категорий ЮИА ILAR, за исключением детей с системным артритом или сакроилеитом. Данные клинические рекомендации не предназначены для детей с сопутствующими внесуставными проявлениями (например, псориазом, увеитом, воспалительными заболеваниями кишечника), которые также могут влиять на выбор терапии. Учитывая неоднородность пациентов с ЮИА и полиартритом, группа экспертов и комиссия для голосования первоначально распределили пациентов по группам лечения, используя комбинации следующих параметров: 1) наличие или отсутствие факторов риска тяжести заболевания и резистентности к терапии, и 2) низкая или умеренная/высокая активность заболевания.

Факторами риска считалось наличие одного или нескольких следующих показателей: положительные антитела к циклическому цитруллиновому пептиду и повреждение суставов. Для классификации активности заболевания был предложен Индекс активности ювенильного артрита (JADAS - Juvenile Arthritis Disease Activity Score) с признанием того, что оценка может быть неоднозначной и показатели отсечения могут меняться (23-27). Сустав с неактивным заболеванием выявляли согласно указаниям ACR: по наличию отека (не вызванного неактивным в настоящее время синовитом или увеличением костной ткани) или в отсутствие отека по ограничению подвижности, сопровождающемуся болью, чувствительностью или и тем, и другим (28, 29). Комиссия для голосования использовала клинический индекс JADAS, основанный на 10 суставах (cJADAS-10) со значениями $\leq 2,5$ для низкой и $> 2,5$ для высокой/умеренной активности заболевания. Низкую активность заболевания дополнительно определяли как сочетание cJADAS-10 $\leq 2,5$ и наличие ≥ 1 сустава с активным заболеванием, что позволяло гарантировать наличие активного артрита. Умеренная и высокая активность заболевания рассматривались совместно, т. к. считалось,

что подходы к их лечению будут сходными (30). Индекс sJADAS-10 представляет собой сумму общего количества активных суставов (максимум 10), общей оценки активности заболевания врачом (шкала 0-10) и общей оценки благополучия родителем/пациентом (шкала 0-10). Признано, что одним из ограничений JADAS является отсутствие стандартизации общих оценок врача и родителей. Поэтому JADAS рекомендуется интерпретировать в контексте клинической картины, а не в качестве абсолютного показателя активности заболевания.

Т. к. для обоснования различных подходов к лечению в итоге было получено мало данных, основанных на факторах риска и категориях активности заболевания, для предоставления рекомендаций пациентам часто сгруппировывали. Особо отмечены немногочисленные случаи, когда комиссия по голосованию давала разные рекомендации, основанные на активности заболевания или факторах риска.

Сакроилеит. Данная группа содержит пациентов с активным сакроилеитом, которые, скорее всего, окажутся отнесены к категориям ILAR, связанным с энтезитом, псориатическим или недифференцированным артритом, но может включать больных любой категории ЮИА ILAR. Для включения в данную выборку в дополнение к активному сакроилеиту пациенты могут иметь или не иметь активное заболевание периферических суставов и/или энтезит. Ожидается, что пациенты с периферическим спондилоартритом без сакроилеита будут получать лечение в соответствии с обновленными рекомендациями по ведению полиартрита или в соответствии с действующими рекомендациями по лечению олигоартрита при ЮИА из руководства по ЮИА ACR от 2011 г. (15) в зависимости от количества пораженных суставов. В настоящих клинических рекомендациях пациенты считались страдающими активным сакроилеитом при наличии зафиксированных ранее или текущих признаков сакроилеита по данным магнитно-резонансной томографии наряду с клиническими проявлениями сакроилеита (например, боль при прямой пальпации крестцово-подвздошных суставов) и/или симптомами воспалительной боли в спине.

Энтезит. Данная группа содержит пациентов с активным энтезитом (воспалением участков прикрепления сухожилий к костям), которые, скорее всего, окажутся отнесены к категориям ILAR, связанным с энтезитом, псориатическим или недифференцированным артритом, но может включать пациентов любой категории ЮИА ILAR. Для применения данных клинических рекомендаций пациенты могут как иметь, так и не иметь сопутствующий активный периферический артрит или сакроилеит, но рекомендации по энтезиту предназначены для случаев изолированного энтезита или активного энтезита, несмотря на адекватный контроль над другими проявлениями заболевания. В рамках настоящих клинических рекомендаций активный энтезит - это болезненность и/или опухание энтезов, требующее квалифицированной медицинской помощи.

Лечение. Рассмотренные фармакологические и нефармакологические методы лечения перечислены в таблице 2. Включены кортикостероиды как для внутрисуставного введения, так и для приема внутрь. В настоящих клинических рекомендациях мост-терапию кортикостероидами для приема внутрь определяли как короткий курс кортикостероидов (менее трех месяцев), предназначенный для быстрого обретения контроля над активностью заболевания во время усиления терапии БМАРП (базисные противоревматические препараты, модифицирующие течение заболевания) или биологической терапии, проводимый в течение минимального времени с назначением минимальных доз. Скорее всего, длительность мост-терапии в первую очередь будет определяться ожидаемым временем начала действия другого БМАРП или биологического лечения. Оптимальным сроком пробного лечения метотрексатом считались 3 месяца, однако если через 6-8 недель ответ на лечение отсутствовал или был минимальным, производили смену или добавление другого препарата.

Результаты. Результаты лечения были определены в ходе первоначальной очной встречи, а затем уточнены путем онлайн-голосования (Дополнительное приложение 3, доступное на веб-сайте *Arthritis Care & Research* по адресу <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.23870/abstract>). Критические результаты включали активность болезни, качество жизни, повреждение суставов и серьезные побочные эффекты. Боль была отнесена к важным результатам лечения. Несмотря на то, что каждый из указанных результатов был важен для принятия решения группами по разработке клинических рекомендаций, о них обычно не сообщалось в ходе исследований.

Таблица 2. Лечение, включенное в обзор литературы *

Лечение	Название/тип
НВПС	Любые
БМАРП (Болезнь-модифицирующие препараты для лечения ревматоидного артрита)	Лефлуномид, метотрексат, сульфасалазин, тройная небиологическая терапия БМАРП (метотрексат, сульфасалазин, гидроксихлорохин)
Биологические препараты иФНО	Адалimumаб, этанерцепт, инфликсимаб, голимумаб [†]
Не иФНО‡	Абатацепт (CTLA-4Ig), тоцилизумаб (антитела к рецептору интерлейкина-6), ритуксимаб (анти-CD20)
Кортикостероиды	
Внутри	Любая
Внутрисуставное введение	Триамцинолога ацетонид, триамцинолога гексацетонид, метиопреднизолон ацетат
Другое лечение	Физио- и трудотерапия

*НПВП - нестероидные противовоспалительные препараты; БМАРП = болезнь-модифицирующие препараты для лечения ревматоидного артрита; иФНО = ингибитор фактора некроза опухолей.

[†] Сертолизумаб не включен в рекомендации, т. к. отсутствуют данные о его применении у детей

[‡] Оценены только для полиартрита.

Активность заболевания и тяжелые побочные эффекты были наиболее часто описанными результатами лечения.

Поиск литературы, абстракция данных и оценка качества доказательной базы.

Систематический поиск среди опубликованной англоязычной литературы проводился в базах Ovid Medline, PubMed, Embase и Кокрановской библиотеке (включая Кокрановскую базу данных систематических обзоров, базу данных обзоров по эффективности медицинских вмешательств, Кокрановский центральный регистр контролируемых исследований и оценку медицинских технологий) с момента открытия каждой базы данных до 12 июня 2017 г. (см. Дополнительное приложение 4, доступное на веб-сайте *Arthritis Care & Research* по адресу <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.23870/abstract>); дополнительные поиски были проведены 13 октября 2017 г. Программное обеспечение DistillerSR (<https://distillercer.com/products/distillersr-systematic-reviewsoftware/>) облегчало отбор дублирующихся результатов поиска литературы. В приложении 5, доступном на веб-сайте *Arthritis Care & Research* по адресу <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.23870/abstract>, указана блок-схема цитирования. Рецензенты вводили извлеченные данные в программное обеспечение RevMan (<http://tech.cochrane.org/revman>) и оценивали риск системных ошибок в первичных исследованиях, используя инструмент Кокрановского сотрудничества для оценки систематической ошибки (<http://handbook.cochrane.org/>). Файлы RevMan были экспортированы в программное обеспечение GRADEpro для составления таблицы, содержащей сводку результатов GRADE (приложение 6, доступное на веб-сайте *Arthritis Care & Research* по адресу <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.23870/abstract>) для каждого вопроса PICO (31).

По возможности сводки фактических данных включали преимущества и недостатки результатов лечения, представлявших интерес в разных исследованиях, а также

относительный эффект (95% доверительный интервал), абсолютные эффекты и количество участников. Основу для оценки общего качества доказательной базы составили критерии GRADE (16). Группа по обзору литературы оценила качество доказательной базы для каждого критического и важного результата как высокое, среднее, низкое или очень низкое с учетом ограничений дизайна исследования, риска системной ошибки, несопоставимости, косвенности, неточности и других факторов. Общее качество доказательной базы, перечисленной в данном отчете (как для отдельных статей, так и для групп статей), не позволяло утвердительно судить о методологическом качестве исследования (или исследований). Вместо этого целью было оценить статью (статьи) относительно рассматриваемого вопроса PICO. В результате в отчете о доказательствах очень качественно проведенное исследование могло получить меньшую оценку. Например, если исследуемая выборка или метод лечения не полностью соответствовали выборке или изучаемому методу терапии, задаваемому вопросом PICO, уровень доказательности понижался из-за косвенности. Общее качество доказательной базы также могло ухудшаться в связи с неточностью оценки эффекта (например, широкие доверительные интервалы, небольшое количество пациентов или событий).

Во время заседания комиссия по голосованию также рассматривала соответствующие исследования, проведенные на взрослых, но данные работы не подвергались систематическому поиску и не включались в отчет о доказательствах. Группе для голосования в качестве справочного материала была предоставлена копия отчета о доказательной базе из данных ACR/Американской ассоциации по спондилиту/рекомендации по лечению анкилозирующего спондилита и рентген-негативного аксиального спондилоартрита Научно-исследовательской сети по спондилоартриту 2015 г. (32) (<https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/Axial-SpA-Guideline-Supplement-E.pdf>).

Переход от доказательной базы к рекомендациям. Каждая рекомендация была составлена в результате анализа относительных преимуществ и недостатков рассматриваемых вариантов лечения, качества доказательной базы (например, достоверности оценок эффекта), а также ценностей и предпочтений пациентов в соответствии с методологией GRADE. Вопросы для обсуждения и результаты голосования по ним группы родителей и пациентов в установленном порядке были представлены в ходе заседания комиссии для голосования. Когда поиск литературы не позволял обосновать рекомендации, их основывали на опыте членов группы для голосования (включавшей врачей и двух присутствующих пациентов), а также группы родителей и пациентов. Финансовые расходы в процессе голосования формально не учитывали.

Согласование общего мнения. Комиссия для голосования осуществляла голосование за показания и значимость рекомендаций, связанных с каждым вопросом PICO. Рекомендации требовали 70% уровня согласия; если данный уровень не был достигнут во время первоначального голосования, перед повторным голосованием члены комиссии проводили дополнительные обсуждения, включавшие при необходимости переписывание рекомендаций вплоть до формирования общего мнения (33). Обсуждение и повторное голосование проводили до достижения соглашения. Для решения вопросов, возникших в ходе подготовки окончательных рекомендаций, в режиме онлайн провели дополнительный раунд сбора мнений после заседания группы голосования. Для каждой рекомендации предоставлено письменное объяснение данного решения и условия, при которых возможен альтернативный выбор.

Переход от рекомендаций к клинической практике. Эти рекомендации предназначены для помощи врачам, пациентам и лицам, осуществляющим уход, в принятии общих решений относительно выбора лечения. Медицинские работники, лица, осуществляющие уход, и пациенты должны принимать во внимание не только клинический

фенотип и уровень активности заболевания, но и сопутствующие заболевания, эффективность и переносимость предшествующей терапии, предпочтения пациента, а также его функциональное состояние и функциональные цели при выборе оптимальной терапии в каждом конкретном случае в текущий момент времени.

РЕЗУЛЬТАТЫ/РЕКОМЕНДАЦИИ

Как интерпретировать рекомендации (18-20)

1. *Настоятельная* рекомендация означает уверенность комиссии по голосованию, что желаемые результаты ее выполнения превышают возможные нежелательные эффекты (или наоборот). Следовательно, данная последовательность действий применима ко всем или почти всем пациентам, за исключением небольшой доли больных, которые не захотят им следовать. В некоторых случаях настоятельные рекомендации выдвинуты в отсутствие данных среднего или высокого уровня доказательной базы и основаны на опыте группы для голосования и данных из исследований на взрослых.
2. *Условная* рекомендация означает мнение комиссии для голосования, что желаемые последствия выполнения рекомендации перевешивают нежелательные эффекты, поэтому данный порядок действий применим для большинства пациентов, но некоторые могут не захотеть ему следовать. Из-за этого условные рекомендации особенно чувствительны к предпочтениям больных и требуют общего подхода к принятию решений. Условные рекомендации обычно основывались на доказательной базе низкого или очень низкого качества. Большинство рекомендаций данного руководства носит условный характер.
3. Для каждой рекомендации в приложении 6 (доступно на веб-сайте *Arthritis Care & Research* по адресу: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.23870/abstract>) приведена подробная информация о вопросах PICO и таблицах данных GRADE. Для упрощения рекомендаций вопросы PICO по возможности были объединены.

Общие рекомендации для пациентов с ЮИА и полиартритом (Таблица 3)

Для данной выборки был сделан начальный набор общих рекомендаций относительно применения НПВП, БМАРП, биологической терапии и внутрисуставного введения кортикостероидов. Общие рекомендации соответствуют последующим специфическим рекомендациям по ведению полиартрита с применением указанных препаратов, т. к. не предполагалось, что они могут различаться в зависимости от начальной и последующей терапии, уровня активности заболевания или наличия или отсутствия факторов риска. Например, в PICO A.2 и A.3 метотрексат условно предпочтительнее лефлуномида и сульфасалазина. Предполагается, что данная рекомендация соответствует последующим, относящимся к терапии БМАРП.

Каждая рекомендация в этом разделе предваряется утверждением: «У детей и подростков с ЮИА и активным полиартритом ...»

PICO A.1. *НПВП условно рекомендуются в качестве вспомогательной терапии.* Рекомендация носит условный характер и основана на доказательной базе очень низкого качества и предпочтениях пациентов и лиц, осуществляющих уход, в особенности в отношении побочных эффектов лекарств. В целом НПВП предназначены для симптоматического лечения преимущественно при начале или усилении терапии с помощью БМАРП или биологических препаратов (34-36). Признано, что НПВП не подходят в качестве монотерапии при хроническом персистирующем синовите.

PICO A.2-A.3. *Применение метотрексата условно предпочтительнее лефлуномида и сульфасалазина.*

Лефлуномид. Данная рекомендация основана на доказательной базе умеренного качества и обусловлена большим объемом данных, подтверждающих эффективность

метотрексата. Комиссия для голосования также особо отметила отсутствие данных о дозировке, безопасности и эффективности лефлуномида у детей младше 3 лет и отсутствие долгосрочных данных о безопасности его применения у детей с полиартритом (37, 38). Кроме того, в настоящее время не существует жидкой формы данного препарата, что может затруднить применение у детей младшего возраста.

Сульфасалазин. Рекомендация в отношении предпочтения метотрексата над сульфасалазином носит условный характер, поскольку подтверждающие ее данные имеют очень низкое качество, сравнительные исследования отсутствуют, при этом данных, подтверждающих эффективность метотрексата, больше. Группа для голосования также выразила обеспокоенность по поводу безопасности сульфасалазина в сравнении с метотрексатом, в частности в отношении риска синдрома Стивенса-Джонсона и миелосупрессии (35, 36).

Хотя метотрексат условно отнесен к первой линии терапии, важно отметить, что группа родителей и пациентов заявила о своем желании узнать о доступных альтернативах, поскольку побочные эффекты данного лекарственного средства, особенно желудочно-кишечная непереносимость, ограничивают его применение у некоторых детей.

Таблица 3. Общие рекомендации по лечению для детей и подростков с ЮИА и полиартритом *

Рекомендация	Уровень доказательности
Каждой рекомендации предшествует фраза: «У детей и подростков с ЮИА и активным полиартритом ...»	
НВПС	
• НПВП условно рекомендованы в качестве вспомогательной терапии (PICO A.1).	Очень низкий
БМАРП (Болезнь-модифицирующие препараты для лечения ревматоидного артрита)	
• Применение метотрексата условно предпочтительнее терапии лефлуномидом или сульфасалазином (PICO A.2, A.3).	Умеренный (лефлуномид); очень низкий (сульфасалазин)
• Введение метотрексата п/к условно предпочтительнее в сравнении с его приемом внутрь (PICO A.4).	Очень низкий
Кортикостероиды	
• Внутрисуставное введение кортикостероидов условно рекомендовано в качестве вспомогательной терапии (PICO A.5).	Очень низкий
• Вместо триамцинолона ацетонида для внутрисуставных инъекций <i>настоятельно</i> рекомендовано использовать триамцинолона гексацетонид (PICO A.6)	Средний
• Условно рекомендована мост-терапия коротким курсом кортикостероидов внутрь (менее 3 месяцев) во время начала или усиления терапии у пациентов с <i>высокой или умеренной активностью</i> заболевания (PICO A.7) [†] Мост-терапия наиболее полезна при ограниченной подвижности сустава и/или выраженных симптомах.	Очень низкий
• <i>При низкой активности</i> заболевания условно рекомендован <i>отказ</i> от мост-терапии коротким курсом кортикостероидов внутрь (менее 3 месяцев) (PICO A.8).	Очень низкий
• <i>Настоятельно</i> рекомендован <i>отказ</i> от дополнительного длительного приема низких дозы кортикостероидов независимо от факторов риска или активности заболевания (PICO A.9).	Очень низкий
Биологические БМАРП	
• У детей и подростков с ЮИА и полиартритом в качестве начальной терапии условно предпочтительнее комбинированное применение биологических препаратов (этанерцепт, адалимумаб, голимумаб, абатацепт или тоцилизумаб) и БМАРП в сравнении с монотерапией биологическими препаратами (PICO A.10, A.11, A.12, A.13, A.14).	Очень низкий (этанерцепт, голимумаб); низкий (абатацепт, тоцилизумаб); умеренный (адалимумаб)
• В случае инфликсимаба <i>настоятельно</i> рекомендовано сочетание с БМАРП (PICO A.15).	Низкий
Физно- и трудотерапия	
• Детям и подросткам с ЮИА и полиартритом, имеющим риск функциональных ограничений, рекомендуется физически и/или трудотерапия (PICO A.16, PICO	Низкий (физиотерапия); очень низкий

A.17).

(трудотерапия)

* ЮИА = ювенильный идиопатический артрит; НПВП = нестероидные противовоспалительные препараты; PICO = Patient/Population, Intervention, Comparison, and Outcomes, пациент/выборка, лечение, сравнение и результаты; БМАРП = болезнь-модифицирующие препараты для лечения ревматоидного артрита.

† Мост-терапию кортикостероидами для приема внутрь определяли как короткий курс кортикостероидов (менее 3 месяцев), предназначенный для быстрого обретения контроля над активностью заболевания во время усиления основной терапии. Обоснованным считался пробный период лечения метотрексатом в 3 месяца. Однако если через 6-8 недель ответ на лечение отсутствовал или был минимальным, рекомендована смена терапии или добавление другого препарата.

PICO A.4. *Ведение метотрексата п/к условно предпочтительнее в сравнении с его приемом внутрь.* Указанная рекомендация носит условный характер, поскольку подтверждающие ее данные имеют очень низкое качество, и выбор пути введения может определяться предпочтениями пациента (39-46). Настоятельность рекомендации связана с опытом комиссии для голосования, отсутствием четких различий по частоте нежелательных явлений между двумя путями введения, данных о различной биодоступности метотрексата при приеме внутрь (особенно в более высоких дозах), и с целью оптимизировать эффективность метотрексата до усиления терапии (47, 48).

PICO A.5. *Внутрисуставное введение кортикостероидов условно рекомендовано в качестве вспомогательной терапии.* Рекомендация носит условный характер, т. к. основана на доказательной базе очень низкого качества, полученной главным образом у детей с олигоартритом с учетом различного опыта и предпочтений родителей и пациентов относительно процедуры, которая может требовать седации или быть болезненной (49). Кроме того, внутрисуставные инъекции кортикостероидов могут быть не оправданы для лечения распространенного полиартрита или многократных повторных инъекций в прежние суставы. В этих случаях предпочтительнее усиления системной терапии. Комиссия для голосования также предложила, чтобы внутрисуставные инъекции кортикостероидов настоятельно рекомендовались при вызванном артритом нарушении ходьбы или другой важной повседневной деятельности и необходимости быстрого обретения контроля над заболеванием.

Таблица 4. Общие рекомендации по начальному и последующему лечению детей и подростков с ЮИА и полиартритом*

Рекомендация †	Уровень доказательности
Каждой рекомендации предшествует фраза: <i>«У детей и подростков с ЮИА и активным полиартритом ...»</i>	
Исходная терапия	
Все пациенты	
<ul style="list-style-type: none"> Исходное лечение БМАРП <i>настоятельно</i> рекомендовано и считается предпочтительнее Средний монотерапии НПВП. (PICO B.1). Монотерапия метотрексатом в качестве исходного лечения условно предпочтительнее Низкий тройной терапии БМАРП (PICO B.2). 	
Пациенты без факторов риска: †	
<ul style="list-style-type: none"> Исходное лечение БМАРП рекомендовано условно и считается предпочтительнее Низкий биологической терапии (PICO B.3). 	
Пациенты с факторами риска:	
<ul style="list-style-type: none"> Исходное лечение БМАРП рекомендовано условно и считается предпочтительнее Низкий биологической терапии с учетом ситуаций, при которых может быть предпочтительнее биологическая терапия (PICO B.4). <p>Исходная биологическая терапия может быть показана при наличии факторов риска и поражения ряда особо важных суставов (например, шейного отдела позвоночника, запястья или бедра), высокой активностью заболевания и/или высоком риске инвалидизации из-за повреждения суставов по мнению лечащего врача.</p>	
Последующая терапия: низкая активность заболевания (сJADAS-10 $\leq 2,5$ и ≥ 1 активный сустав)	
Детям, получающим БМАРП и/или биологический препарат:	
<ul style="list-style-type: none"> Усиление терапии условно предпочтительнее отсутствия усиления (PICO B.5, B.6). Усиление терапии может включать: Внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов, оптимизацию дозы БМАРП, пробное лечение метотрексатом (если оно не проведено ранее) и добавление или смену биологического препарата. 	Очень низкий
Последующая терапия: Умеренная/высокая активность заболевания (сJADAS-10 $> 2,5$)	
Если пациент получает монотерапию БМАРП:	
<ul style="list-style-type: none"> Добавление биологического препарата к БМАРП условно предпочтительнее перехода на Низкий второй БМАРП (PICO B.7). Добавление биологического препарата условно предпочтительнее перехода на тройную Низкий терапию БМАРП (PICO B.8). 	
Если пациент получает иФНО (\pm БМАРП):	
<ul style="list-style-type: none"> Условно предпочтительнее переход на биологический препарат другой группы (тоцилизумаб или абатацепт), а не переключение на второй иФНО (PICO B.9). Переход на второй иФНО может быть оправдан при хорошем исходном ответе на первый иФНО (т. е. при вторичном снижении эффективности). 	Очень низкий
Если пациент получает второй биологический препарат:	
<ul style="list-style-type: none"> Использование иФНО, абатацепта или тоцилизумаба (в зависимости от получаемых ранее биологических препаратов) условно предпочтительнее применения ритуксимаба (PICO B.10). 	Очень низкий

* Активность заболевания (средняя/высокая и низкая) согласно клиническим показателем активности ювенильных заболеваний на основе 10 суставов (сJADAS-10) представлена в виде общего параметра и должна интерпретироваться в клиническом контексте. иФНО = ингибитор фактор некроза опухолей (этанерцепт, адалимумаб, инфликсимаб, голимумаб) (см. другие определения в таблице 3).

† Факторы риска: положительные антитела к циклическому цитруллинному пептиду, положительный ревматоидный фактор и наличие повреждения суставов. Обоснованным считался пробный период лечения метотрексатом в 3 месяца. Однако, если через 6-8 недель ответ на лечение отсутствовал или был минимальным, рекомендована смена терапии или добавление другого препарата. В настоящих рекомендациях тройная терапия БМАРП включала метотрексат, сульфасалазин и гидроксихлорохин. В настоящих рекомендациях к биологической терапии отнесены иФНО, абатацепт и тоцилизумаб, тогда как в PICO B.10 рассматривается также ритуксимаб. При начале и усилении терапии рекомендовано совместное принятие решения врачом, родителями и пациентом, включающее обсуждение рекомендуемого лечения и его потенциальных альтернатив.

PICO A.6. Вместо триамцинолона ацетонида для внутрисуставных инъекций *настоятельно* рекомендовано использовать *триамцинолона гексацетонид*. Данная рекомендация основана на доказательной базе среднего качества (50) и дополнительно

подтверждена обсервационными исследованиями, показывающими улучшение результатов при применении триамцинолона гексацетонида для лечения олигоарткулярного ЮИА и ревматоидного артрита (РА) (51, 52). Члены комиссии для голосования особо отметили более полную и более длительную клиническую реакцию без увеличения побочных эффектов от введения триамцинолона гексацетонида по сравнению с триамцинолона ацетонидом. Группа голосования родителей и пациентов также поддержала данное мнение и его включение в рекомендации.

PICO A.7. *Условно рекомендована мост-терапия коротким курсом кортикостероидов внутрь (менее 3 месяцев) во время начала или усилении терапии у пациентов с высокой или умеренной активностью заболевания.* Рекомендация носит условный характер, т. к. основана на доказательной базе очень низкого качества. Родители и пациенты согласились с тем, что в данных условиях мост-терапия приемлема. Мост-терапия кортикостероидами вероятно наиболее показана в условиях высокой активности заболевания, ограничении подвижности и/или выраженной симптоматике.

PICO A.8. *При низкой активности заболевания условно рекомендован отказ от мост-терапии коротким курсом кортикостероидов внутрь (менее 3 месяцев).* Данная рекомендация основана на доказательной базе очень низкого качества. В указанных условиях предпочтительнее внутрисуставное введение кортикостероидов.

PICO A.9. *Настоятельно рекомендован отказ от дополнительного длительного приема низких доз кортикостероидов независимо от факторов риска или активности заболевания.* Данная рекомендация основана на доказательной базе очень низкого качества. Рекомендация настоятельная и выдвинута с учетом известных побочных эффектов длительного системного лечения кортикостероидами у детей, в частности подавления роста, увеличения массы тела, остеопении и катаракты, а также наличия других вариантов терапии. Комиссия для голосования согласилась с тем, что в условиях низкой активности заболевания более целесообразными могут быть внутрисуставные инъекции (PICO A.5). В условиях умеренной или высокой активности заболевания вероятно более уместно усиление терапии БМАРП или биологическими препаратами.

PICO A.10-A.14. *У детей и подростков с ЮИА и полиартритом, начинающим прием биологического препарата (этанерцепта, адалимумаба, голимумаба, абатацепта или тоцилизумаба), условно предпочтительнее комбинированная терапия с включением БМАРП, чем биологическая монотерапия.* Данная рекомендация предназначена для пациентов, начинающих получать биопрепарат для дополнительного контроля над заболеванием, и не предназначена больным, снижающим интенсивность лечения из-за неактивного ЮИА, для которых снижение дозы или отмена БМАРП во время продолжения биологической терапии может служить подходящей стратегией. Имеющаяся доказательная база касается комбинированной терапии с метотрексатом без каких-либо данных по другим БМАРП. Отмечены различия в уровне доказательности для разных препаратов, варьирующие от очень низкого (этанерцепт, голимумаб) до низкого (абатацепт или тоцилизумаб) и среднего (адалимумаб) (39, 53-67). Потенциальная польза метотрексата в виде профилактики образования антител к адалимумабу была включена в обсуждение вопроса о параллельном применении БМАРП с данным биологическим препаратом (61). Рекомендация носит условный характер, т. к. основана на доказательной базе очень низкого качества и различных предпочтениях пациентов и их родителей относительно удобства приема множества препаратов и соображений относительно переносимости метотрексата. Комиссия для голосования признала, что возможны ситуации, в которых приемлема биологическая монотерапия, особенно в условиях адекватного контроля заболеваний или непереносимости метотрексата.

РІСО А.15. В случае инфликсимаба *настоятельно* рекомендовано сочетание с БМАРП. Использование инфликсимаба в сочетании с БМАРП считается настоящей рекомендацией, несмотря на низкое качество доказательной базы в первую очередь с учетом более обширного опыта применения комбинированной терапии для снижения риска образования антител против данного биологического препарата (68, 69).

РІСО А.16, А.17. Детям и подросткам с ЮИА и полиартритом, имеющим риск функциональных ограничений, условно рекомендуется физио (ФТ) и/или трудотерапия (ТТ; РІСО А.16, РІСО А.17). Рекомендация носит условный характер, т.к. основана на доказательной базе низкого качества, поддерживающей ФТ и очень низкого качества, поддерживающей ТТ, а также на мнении комиссии для голосования (70, 71).

Рекомендации по исходному и последующему лечению ЮИА и полиартрита (таблица 4 и рисунок 1)

Хотя первоначальный набор вопросов РІСО по полиартриту включал сравнение ряда биологических препаратов, данная тема была отброшена на заседании группы для голосования из-за отсутствия доказательств для принятия аргументированных решений. Несмотря на то, что в качестве исходной биологической терапии наиболее широко применяют ингибиторы фактора некроза опухолей (иФНО), в клинических рекомендациях не указан предпочтительный класс биологических препаратов из-за отсутствия сравнительных данных, а также из-за того, что биологические препараты, не относящиеся к данной группе, могут быть предпочтительнее у определенных групп больных (например, при наличии в семейном анамнезе демиелинизирующего заболевания) или выбраны на основе пожеланий пациентов. В настоящих рекомендациях (см. ниже) к биологической терапии отнесены иФНО, абатацепт и тоцилизумаб, тогда как в РІСО В.9 рассматривается также ритуксимаб. Каждая рекомендация в этом разделе предваряется утверждением: «У детей и подростков с ЮИА и активным полиартритом ...»

Исходная терапия

РІСО В.1 Исходное лечение БМАРП *настоятельно* рекомендовано и считается предпочтительнее монотерапии НПВП. Данная рекомендация основана на доказательной базе умеренного качества, известном риске необратимого повреждения суставов при текущим активном заболевании и опыте комиссии для голосования (35, 36, 41).

РІСО В.2. Монотерапия метотрексатом в качестве исходного лечения условно предпочтительнее тройной терапии БМАРП. Уровень доказательности для этой рекомендации был низким, поскольку опубликованное клиническое исследование было относительно небольшим и открытым (72). Пациенты и родители также выразили беспокойство по поводу удобства приема 3 различных препаратов, но предпочли знать о таком варианте лечения.

РІСО В.3. Пациентам без факторов риска условно предпочтительнее исходное лечение БМАРП, а не биологическими препаратами. Эта рекомендация считается условной, так как выдвинута на основании доказательной базы низкого качества и предпочтений родителей и пациентов относительно рисков и преимуществ БМАРП и биологических препаратов. Хотя исходная биологическая терапия изучалась в исследованиях ТREAT-ЛА (Trial of Early Aggressive Therapy in Polyarticular LA - исследование ранней агрессивной терапии полиартрита при ЮИА) и ACUTE-LA (Aggressive Combination Drug Therapy in Early Polyarticular LA - агрессивная комбинированная лекарственная терапия при раннем полиартикулярном ЮИА), их результаты не были достаточно убедительны для ее

утверждения в качестве терапии первой линии (40, 72). Следует отметить, что большая часть группы родителей и пациентов проголосовала против БМАРП в качестве исходной терапии, т. к. некоторые участники имели значительные побочные эффекты метотрексата и лучшие результаты при использовании биопрепаратов.

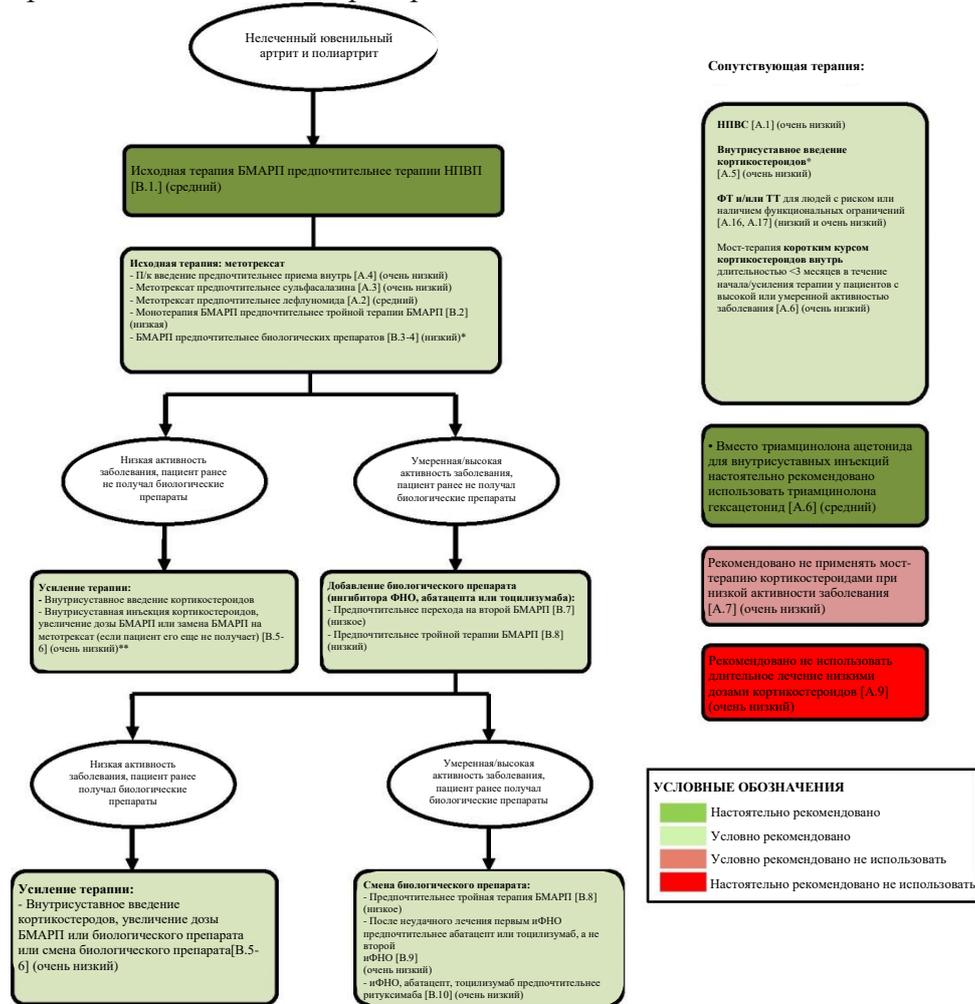


Рисунок 1. Краткий перечень основных рекомендаций для исходного и последующего лечения детей с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) и активным полиартритом (см. также таблицы 3 и 4; для пациентов с сакроилеитом и/или энтезитом см. также таблицы 5 и 6). Клинический показатель активности ювенильного артрита, основанный на 10 суставах (сJADAS-10) был использован для определения низкой ($\leq 2,5$ при > 1 активном суставе) и умеренной/высокой активности заболевания ($> 2,5$). Хотя сJADAS-10 считается общим параметром, данный индекс следует интерпретировать в клиническом контексте. Обоснованным считался пробный период лечения метотрексатом в 3 месяца. Однако если через 6-8 недель ответ на лечение отсутствовал или был минимальным, рекомендована смена терапии или добавление другого препарата. При начале и усилении терапии рекомендовано совместное принятие решения врачом, родителями и пациентом, включающее обсуждение рекомендуемого лечения и его потенциальных альтернатив. Вопросы, касавшиеся пациентов/выборки, лечения, сравнения и результатов (PICO - Patient/Population, Intervention, Comparison, and Outcomes) отражены в квадратных скобках, а качество доказательной базы - в круглых. БМАРП = болезнь-модифицирующие препараты для лечения ревматоидного артрита; НПВП - нестероидные противовоспалительные препараты; ФТ = физиотерапия; ТТ = трудотерапия; иФНО = ингибитор фактора некроза опухолей.

* Терапия БМАРП (метотрексат, лефлуномид или сульфасалазин) предпочтительнее биологического лечения для пациентов без и с факторами риска. Тем не менее,

биологические препараты могут быть показаны некоторым больным с факторами риска и поражением особо важных суставов, высокой активностью заболевания и/или высоким риском инвалидизации из-за повреждения суставов по мнению лечащего врача.

****** Добавление биологического препарата возможно у пациентов, не получавших биологическое лечение и имеющих сохраняющуюся низкую активность заболевания после усиления терапии (формально данная рекомендация в рекомендациях не рассматривается).

PICO B.4. У пациентов с факторами риска исходное лечение БМАРП условно рекомендовано более, чем применение биологических препаратов с учетом возможности ситуаций, при которых биологическая терапия может быть предпочтительнее. Эта рекомендация считается условной, так как выдвинута на основании доказательной базы низкого качества и предпочтений родителей и пациентов относительно рисков и преимуществ БМАРП и биологических препаратов. Хотя исходное лечение биологическими препаратами изучалось в исследованиях TREAT-LA и ACUTE-LA, результаты не были достаточно убедительны для утверждения биологической терапии в качестве терапии первой линии (40, 72). Тем не менее, комиссия для голосования признала, что биологические препараты могут быть показаны некоторым больным с факторами риска и поражением особо важных суставов, высокой активностью заболевания и/или высоким риском инвалидизации из-за повреждения суставов по мнению лечащего врача. Следует отметить, что большая часть группы родителей и пациентов проголосовала против БМАРП в качестве исходной терапии, т. к. некоторые участники имели значительные побочные эффекты метотрексата и лучшие результаты при использовании биопрепаратов.

Таблица 5. Рекомендации по исходному и последующему лечению детей и подростков с ЮИА и сакроилеитом*

Рекомендация	Уровень доказательности
Детям и подросткам с активным сакроилеитом предпочтительнее лечение НПВП, а не его отсутствие; рекомендация носит настоятельный характер (PICO C.1).	Очень низкий
Детям и подросткам с активным сакроилеитом, кроме НПВП рекомендовано:	
• Настоятельно предпочтительнее добавление иФНО, а не продолжение монотерапии НПВП (PICO C.2).	Низкий
• Условно рекомендовано назначение сульфасалазина пациентам с противопоказанием к применению иФНО или отсутствием эффекта более чем одного иФНО (PICO C.3).	Низкий
• Настоятельно не рекомендована монотерапия метотрексатом (PICO C.4).	Очень низкий
Кортикостероиды	
Детям и подросткам с активным сакроилеитом кроме НПВП рекомендовано:	
• Условно рекомендована мост-терапия коротким курсом кортикостероидов внутрь (менее 3 месяцев) в начале или при усилении терапии. ^t Мост-терапия наиболее полезна при высокой активности заболевания, ограничении подвижности и/или выраженной симптоматике.	Очень низкий
• Условно рекомендовано внутрисуставное введение кортикостероидов в крестцово-подвздошные суставы в качестве вспомогательной терапии (PICO C.6).	Очень низкий
Физиотерапия	
• Детям и подросткам с сакроилеитом с функциональными ограничениями или имеющим риск их развития условно рекомендована физиотерапия (PICO C.7).	Очень низкий

иФНО = ингибитор фактор некроза опухолей (этанерцепт, адалимумаб, инфликсимаб, голимумаб) (см. другие определения в таблице 3).

[†] Мост-терапию кортикостероидами для приема внутрь определяли как короткий курс кортикостероидов (менее 3 месяцев), предназначенный для быстрого обретения контроля над активностью заболевания во время усиления основной терапии.

Последующая терапия у пациентов с низкой активностью заболевания (сJADAS-10 \leq 2,5 и, по крайней мере, 1 активный сустав)

PICO B.5, B.6. Пациентам с ЮИА и полиартритом с низкой активностью (сJADAS-10 \leq 2,5 и по крайней мере 1 активный сустав), несмотря на БМАРП или биологическую терапию, условно предпочтительнее усиление терапии, а не его отсутствие. Эта рекомендация считается условной, так как выдвинута на основании доказательной базы низкого качества и предпочтений родителей и пациентов относительно рисков и преимуществ разных методов лечения. В рамках данной рекомендации под усилением терапии подразумевались: внутрисуставные инъекции кортикостероидов, увеличение дозы БМАРП или биологического препарата (если они назначались не в оптимальной дозе) или смена биологической терапии. Переход на другой БМАРП (метотрексат) предлагали в первую очередь пациентам, еще не получавшим метотрексат и не перешедшим на лечение биологическими препаратами. Дополнительными факторами были степень улучшения на фоне текущей терапии и тип активно пораженного сустава. Синовит, ограничивающий ходьбу или другую важную повседневную деятельность, идентифицирован как фактор, определяющий необходимость более агрессивного вмешательства (например, внутрисуставных инъекций кортикостероидов или добавления/ смены биологического препарата).

Таблица 6. Рекомендации по исходному и последующему лечению детей и подростков с ЮИА и энтезитом*

Рекомендация	Уровень доказательности
У детей и подростков с ЮИА и активным энтезитом <i>настоятельно</i> предпочтительнее лечение НПВП, а не его отсутствие (PICO D.1).	Очень низкий
Детям и подросткам с активным сакроилеитом кроме НПВП рекомендовано:	
• Применение иФНО условно предпочтительнее использования метотрексата и сульфасалазина (PICO D.2, D.3).	Низкий
• Условно рекомендована мост-терапия коротким курсом кортикостероидов внутрь (менее 3 месяцев) в начале или при усилении терапии (PICO D.4) [†] . Мост-терапия наиболее полезна при высокой активности заболевания, ограничении подвижности и/или выраженной симптоматике.	Очень низкий
Физиотерапия	
• Детям и подросткам с сакроилеитом с функциональными ограничениями или имеющим риск их развития условно рекомендована физиотерапия (PICO D.5).	Очень низкий

иФНО = ингибитор фактор некроза опухолей (этанерцепт, адалимумаб, инфликсимаб, голимумаб) (см. другие определения в таблице 3).

[†] Мост-терапию кортикостероидами для приема внутрь определяли как короткий курс кортикостероидов (менее 3 месяцев), предназначенный для быстрого обретения контроля над активностью заболевания во время усиления основной терапии.

Последующая терапия у пациентов с умеренной или высокой активностью заболевания (сJADAS-10 > 2,5)

PICO B.7. У больных ЮИА и полиартритом с умеренной или высокой активностью несмотря на монотерапию БМАРП добавление биологического препарата условно предпочтительнее перехода на другой БМАРП. Эта рекомендация считается условной, так как выдвинута на основании доказательной базы низкого качества и предпочтений родителей и пациентов относительно рисков и преимуществ БМАРП и биологических препаратов (29,58,61,64,65,67,72-82).

PICO B.8. У больных ЮИА и полиартритом с умеренной или высокой активностью, получающих монотерапию БМАРП, добавление биологического препарата условно предпочтительнее перехода на тройную терапию БМАРП. Уровень доказательности для этой рекомендации был низким, поскольку опубликованное исследование на детях было относительно небольшим и открытым (72). Хотя исследования, посвященные РА,

свидетельствуют, что тройная терапия БМАРП обладает не меньшей эффективностью, чем терапия биологическим препаратом, анализ педиатрической практики показал лучшие результаты биологических препаратов в сравнении с тройной терапией (83, 84). Появлению данной рекомендации способствовали опасения комиссии для голосования по поводу соблюдения режима лечения и его переносимости, а также обеспокоенность родителей и пациентов по поводу удобства приема 3 различных препаратов.

РІСО В.9. У пациентов с ЮИА и полиартритом с умеренной или высокой активностью, получающих первый иФНО (с БМАРП или без него), условно предпочтительнее переход на биологический препарат другой группы (тоцилизумаб или абатацепт), а не переключение на второй иФНО. Данная рекомендация была условной и выдвинута на основании доказательной базы очень низкого качества и мнения родителей и пациентов в отношении рисков и преимуществ биологических препаратов с различными механизмами действия (79, 85). Вынося указанную рекомендацию, комиссия для голосования также рассмотрела данные по РА, свидетельствовавшие о лучшем результате при переходе на биологические препараты не из группы иФНО (86-88). Комиссия для голосования согласилась, что переход на второй иФНО может быть оправдан в случае хорошего ответа на их первый иФНО (т. е. при вторичной неэффективности), особенно в случае подозрения или наличия антител к первому иФНО.

РІСО В.10. У пациентов с ЮИА и полиартритом с умеренной или высокой активностью, несмотря на вторую биологическую терапию условно предпочтительнее назначение иФНО, абатацепта или тоцилизумаба (в зависимости от полученных ранее биопрепаратов), а не ритуксимаба. Данная рекомендация была условной и выдвинута на основании доказательной базы очень низкого качества, опыте комиссии для голосования и мнении родителей и пациентов в отношении рисков и преимуществ биологических препаратов с различными механизмами действия. Эта рекомендация была также подкреплена данными рандомизированных клинических исследований тоцилизумаба и абатацепта, подтверждающих их эффективность при ЮИА, чего нет у ритуксимаба (64, 65, 67). Кроме того, статья, выявленная для составления отчета о фактических данных, содержит информацию о большей частоте серьезных побочных эффектов ритуксимаба по сравнению с другими биологическими препаратами (78). Комиссия для голосования обсудила возможность применения ритуксимаба у детей с положительным ревматоидным фактором на основании данных по РА. Тем не менее, к первой линией терапии по-прежнему относятся 3 остальные класса биологических препаратов (89).

Рекомендации по лечению ЮИА и сакроилеита (таблица 5)

РІСО С.1. Детям и подросткам с ЮИА и активным сакроилеитом предпочтительнее лечение НПВП, а не его отсутствие; рекомендация носит **настоятельный** характер. Данная рекомендация была настоятельной, несмотря на очень низкое качество доказательной базы в исследованиях на детях и учитывала установленную эффективность НПВП при спондилоартрите у взрослых и их обезболивающее действие у детей с другими формами артрита. Указанная рекомендация согласуется с таковыми по лечению анкилозирующего спондилита, разработанными Американской коллегии ревматологов/Американской ассоциации по исследованию и лечению спондилоартритов (32).

РІСО С.2. Детям и подросткам с активным сакроилеитом на фоне лечения НПВП **настоятельно** предпочтительнее добавление иФНО, а не продолжение монотерапии НПВП. Хотя уровень доказательной базы для данной рекомендации в исследованиях на детях был низким, она основана на оценке данных, полученных как на детях, так и на

взрослых со спондилоартритом, включающих рандомизированные контролируемые исследования (80, 90-99).

РІСО С.3. *Детям и подросткам с активным сакроилеитом на фоне приема НПВП условно рекомендовано использование сульфасалазина при противопоказаниях к применению иФНО или неэффективности более одного иФНО.* Данная рекомендация носит условный характер, т. к. основана на доказательной базе низкого качества, в частности относительно ограниченной эффективности сульфасалазина в рандомизированном контролируемом исследовании ювенильного спондилоартрита (100). Тем не менее, указанный препарат рассматривался как альтернатива для пациентов с противопоказаниями к иФНО, и данная рекомендация основывалась на соображениях родителей и пациентов относительно его недостатков и преимуществ в сравнении с биологической терапией. Сульфасалазин также мог рекомендоваться пациентам с побочными эффектами исходного иФНО, расцененными как классовый эффект, которые в связи с этим не могли бы получать другой препарат данной группы. Биологические препараты, не относящиеся к иФНО (например, ингибиторы интерлейкина-17 [IL-17]), не рассматривались комиссией по голосованию, потому что не были исследованы на детях.

РІСО С.4. *Детям и подросткам с активным сакроилеитом на фоне НПВП настоятельно рекомендовано не проводить монотерапию метотрексатом.* Качество доказательной базы для данной рекомендации было очень низким, и она основана на данных по лечению спондилоартрита у взрослых, свидетельствующих о недостаточной эффективности подобной терапии (92, 101-103). Хотя мы рекомендуем не проводить монотерапию метотрексатом при сакроилеите, следует отметить его пользу в составе вспомогательной терапии у больных с сопутствующим периферическим полиартритом и профилактику образования антител к моноклональным иФНО.

РІСО С.5. *Детям и подросткам с активным сакроилеитом, несмотря на лечение НПВП, условно рекомендована мост-терапия коротким курсом кортикостероидов внутрь (менее 3 месяцев) в начале или при усилении терапии.* Данная рекомендация носит условный характер, т. к. основана на доказательной базе очень низкого качества и известных рисках лечения кортикостероидами. Мост-терапия кортикостероидами внутрь вероятно наиболее показана в условиях высокой активности заболевания, ограничении подвижности и/или выраженной симптоматике.

РІСО С.6. *Детям и подросткам с активным сакроилеитом, несмотря на лечение НПВП, условно рекомендовано внутрисуставное введение кортикостероидов в крестцово-подвздошные суставы в качестве вспомогательной терапии.* Данная рекомендация носила условный характер в связи с очень низким уровнем доказательности и различных предпочтений группы родителей и пациентов относительно процедуры.

РІСО С.7. *Детям и подросткам с сакроилеитом с функциональными ограничениями или имеющим риск их развития условно рекомендована физиотерапия.* Данная рекомендация носила условный характер в связи с очень низким уровнем доказательности и опытом группы голосования. Также обсуждалась роль ФТ и модификации активности в специфическом выявлении и уменьшении механических факторов, способствующих микротравме и повторяющейся нагрузке, которые потенциально могут способствовать поддержанию активности болезни у данных пациентов (104).

Рекомендации по лечению ЮИА и энтезита (таблица 6)

PICO D.1. У детей и подростков с ЮИА и активным энтезитом *настоятельно предпочтительнее лечение НПВП, а не его отсутствие.* Данная рекомендация была настоящей, несмотря на очень низкое качество доказательной базы, основанной на опыте комиссии для голосования и установленной эффективности НПВП у взрослых, а также их обезболивающем действии.

PICO D.2, D.3. Детям и подросткам с ЮИА и активным энтезитом, несмотря на лечение НПВП, *условно предпочтительнее применение иФНО вместо метотрексата или сульфасалазина.* Данная рекомендация носит условный характер, т.к. основана на доказательной базе очень низкого качества. Несмотря на то, что предпочтительнее лечение иФНО, комиссия для голосования обсуждала возможность назначения метотрексата или сульфасалазина может у пациентов с противопоказаниями к иФНО, при легком энтезите и сопутствующем активном периферическом полиартрите (80, 90-95, 100).

PICO D.4. У детей и подростков с ЮИА и хроническим активным сакроилеитом, несмотря на лечение НПВП, *условно рекомендована мост-терапия коротким курсом кортикостероидов внутрь (менее 3 месяцев) в начале или при усилении терапии.* Данная рекомендация носит условный характер, т.к. основана на доказательной базе очень низкого качества и известных рисках лечения кортикостероидами у детей. Мост-терапия кортикостероидами вероятно наиболее показана в условиях высокой активности заболевания, ограничении подвижности и/или выраженной симптоматике.

PICO D.5. Детям и подросткам с ЮИА и энтезитом, *имеющим функциональные ограничения или риск и развития, условно рекомендована ФТ.* Данная рекомендация носила условный характер в связи с очень низким уровнем доказательности и опытом группы голосования.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данные клинические рекомендации содержат 39 указаний по лечению детей с ЮИА и несистемным полиартритом, сакроилеитом и энтезитом. Для большинства соответствующих клинических вопросов PICO качество доказательной базы было низким или очень низким, в результате чего 31 рекомендация носила условный характер.

Данные рекомендации обеспечивают обновленный подход к лечению детей с несистемным полиартритом, сакроилеитом и энтезитом. Данные группы пациентов были выбраны, потому что находились в центре ряда значимых недавних исследований с более четким разграничением лежащей в основе заболевания биологии и дополнительных методов лечения, не перечисленных в рекомендациях ACR по ЮИА 2011 г. Подобно рекомендациям 2011 г, в настоящей работе группы пациентов выделены по клиническим фенотипам, а не по категориям PLAR. Данное решение было принято, потому что по имеющейся информации текущие категории ЮИА могут неточно отражать основную биологию и ожидаемые ответы на лечение.

Настоящее клиническое руководство отличается от рекомендаций 2011 г. в определениях факторов риска и оценки активности заболевания, используемых для тактики ведения пациентов. Хотя вопросы PICO первоначально были стратифицированы по факторам риска и активности заболевания, комиссия для голосования в итоге определила, что в большинстве случаев не было достаточно данных, позволявших рекомендовать различные способы лечения.