1 МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ СОЮЗ ПЕДИАТРОВ РОССИИ ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОКАЗАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С РЕАКТИВНЫМ АРТРИТОМ Главный внештатный специалист педиатр Минздрава России академик РАН А.А. Баранов \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2015 г. 2 Список сокращений ACR – American College of Rheumatology (Американский колледж ревматологии) CD8+ - Цитотоксические Т-лимфоциты HLA-B27 - Аллель 27 локуса B главного комплекса гисто-совместимости человека IgG, М, А – Иммуноглобулины G, М, А per os – Через рот, перорально АНФ – Антинуклеарный фактор ВЗК – Воспалительное заболевание кишечника ГК – Глюкокортикостероиды ДНК - Дезоксирибонуклеиновая кислота ЖКТ – Желудочно-кишечный тракт КФК - Креатинфосфокиназа ЛДГ - Лактатдегидрогеназа ЛФК – Лечебная физкультура МРТ – Магнитно-резонансная томография НПВП – Нестероидные противовоспалительные препараты ПЦР – Полимеразная цепная реакция РеА - Реактивный артрит РКИ – Рандомизированное клиническое исследование РНК - Рибонуклеиновая кислота РФ - Ревматоидный фактор СОЭ – Скорость оседания эритроцитов СРБ – С-реактивный белок УЗИ – Ультразвуковое исследование ЭКГ - Электрокардиография 3 Оглавление МЕТОДОЛОГИЯ ........................................................................................................................................4 ОПРЕДЕЛЕНИЕ..........................................................................................................................................7 КОД МКБ 10................................................................................................................................................8 ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ..................................................................................................................................8 ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ..................................................................................................................8 КЛАССИФИКАЦИЯ ..................................................................................................................................8 КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА.....................................................................................................................9 ДИАГНОСТИКА.......................................................................................................................................10 ПРИМЕРЫ ДИАГНОЗОВ..........................................................................................................................2 ЛЕЧЕНИЕ ....................................................................................................................................................2 НЕМЕДИКАЕМНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ................................................................................................................2 МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ...................................................................................................................12 ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТА ...........................................................................................................................12 В СТАЦИОНАРНЫХ УСЛОВИЯХ......................................................................................................................3 В АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ ............................................................................17 ПОКАЗАНИЯ К ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИМ КОНСУЛЬТАЦИЯМ ........................................................20 ПРОФИЛАКТИКА....................................................................................................................................21 ИСХОДЫ И ПРОГНОЗ ............................................................................................................................21 СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ ...................................................................................21 4 ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОКАЗАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С РЕАКТИВНЫМ АРТРИТОМ Данные клинические рекомендации подготовлены профессиональной ассоциацией детских врачей Союз педиатров России, рассмотрены и утверждены на XVIII Конгрессе педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» 14 февраля 2015г. Авторский коллектив: академик РАН А.А. Баранов, член-корреспондент РАН Л.С. Намазова-Баранова, проф., д.м.н. Е.И.Алексеева, д.м.н. С.И.Валиева, к.м.н. Т.М.Бзарова, к.м.н. Т.В. Слепцова, к.м.н. Е.Г. Чистякова. Авторы подтверждают отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать. МЕТОДОЛОГИЯ Методы, используемые для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных. Описание методов, использованных для оценки качества и силы доказательств: доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрейновскую библиотеку, базы данных EMBASE, MEDLINE и PubMed. Глубина поиска - 5 лет. Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств: • консенсус экспертов; • оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой. Методы, использованные для анализа доказательств: • обзоры опубликованных мета-анализов; • систематические обзоры с таблицами доказательств. Описание методов, использованных для анализа доказательств При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь, влияет на силу рекомендаций. Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо. Любые различия в оценках обсуждались всей группой авторов в полном составе. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт. Таблицы доказательств: заполнялись авторами клинических рекомендаций. Методы, использованные для формулирования рекомендаций: консенсус экспертов. Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPPs) 5 Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте авторов разработанных рекомендаций. Экономический анализ Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались. Метод валидации рекомендаций • Внешняя экспертная оценка. • Внутренняя экспертная оценка. Описание метода валидации рекомендаций Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых, прежде всего, попросили прокомментировать, насколько доступна для понимания интерпретация доказательств, лежащая в основе рекомендаций. От врачей первичного звена (детских ревматологов) получены комментарии в отношении доходчивости изложения данных рекомендаций, а также их оценка важности предлагаемых рекомендаций, как инструмента повседневной практики. Все комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались членами рабочей группы (авторами рекомендаций). Каждый пункт обсуждался в отдельности. Консультация и экспертная оценка Проект рекомендаций был рецензирован независимыми экспертами, которых, прежде всего, попросили прокомментировать доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций. Рабочая группа Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму. Основные рекомендации Сила рекомендаций (1-2) на основании соответствующих уровней доказательств (А-С) и индикаторы доброкачественной практики (табл. 1) – good practice points (GPPs) приводятся при изложении текста рекомендаций. Таблица 1. Схема для оценки уровня рекомендаций Степень достоверности рекомендаций Соотношение риска и преимуществ Методологическое качество имеющихся доказательств Пояснения по применению рекомендаций 6 1А Сильная рекомендация, основанная на доказательствах высокого качества Польза отчетливо превалирует над рисками и затратами, либо наоборот Надежные непротиворечивые доказательства, основанные на хорошо выполненных РКИ или неопровержимые доказательства, представленные в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования вряд ли изменят нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска. Сильная рекомендация, которая может использоваться в большинстве случаев у преимущественного количества пациентов без каких- либо изменений и исключений 1В Сильная рекомендация, основанная на доказательствах умеренного качества Польза отчетливо превалирует над рисками и затратами, либо наоборот Доказательства, основанные на результатах РКИ, выполненных с некоторыми ограничениями (противоречивые результаты, методологические ошибки, косвенные или случайные и т.п.), либо других веских основаниях. Дальнейшие исследования (если они проводятся), вероятно, окажут влияние на нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска и могут изменить ее. Сильная рекомендация, применение которой возможно в большинстве случаев 1С Сильная рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества Польза, вероятно, будет превалировать над возможными рисками и затратами, либо наоборот Доказательства, основанные на обсервационных исследованиях, бессистемном клиническом опыте, результатах РКИ, выполненных с существенными недостатками. Любая оценка эффекта расценивается как неопределенная. Относительно сильная рекомендация, которая может быть изменена при получении доказательств более высокого качества 2А Рекомендация низкой силы, основанная на доказательствах высокого качества Польза сопоставима с возможными рисками и затратами Надежные доказательства, основанные на хорошо выполненных РКИ или подтвержденные другими неопровержимыми данными. Дальнейшие исследования вряд ли изменят нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска. Слабая рекомендация. Выбор наилучшей тактики будет зависеть от клинической ситуации (обстоятельств), пациента или социальных предпочтений. 2В Слабая рекомендация, основанная на доказательствах умеренного качества Польза сопоставима с рисками и осложнениями, однако в этой оценке есть неопределенность. Доказательства, основанные на результатах РКИ, выполненных с существенными ограничениями (противоречивые результаты, методологические дефекты, косвенные или случайные), или сильные доказательства, представленные в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования (если они проводятся), скорее всего, окажут влияние на нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска и могут изменить ее. Слабая рекомендация. Альтернативная тактика в определенных ситуациях может явиться для некоторых пациентов лучшим выбором. 7 2С Слабая рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества Неоднозначность в оценке соотношения пользы, рисков и осложнений; польза может быть сопоставима с возможными рисками и осложнениями. Доказательства, основанные на обсервационных исследованиях, бессистемного клинического опыта или РКИ с существенными недостатками. Любая оценка эффекта расценивается как неопределенная. Очень слабая рекомендация; альтернативные подходы могут быть использованы в равной степени. ОПРЕДЕЛЕНИЕ Реактивный артрит – это асептическое воспаление суставов, развивающееся в ответ на внесуставную кишечную и урогенитальную инфекцию, часто ассоциированное с HLA- B27. КОД МКБ 10 М02 Реактивные артропатии ЭПИДЕМИОЛОГИЯ Реактивный артрит (РеА) развивается у 5–10% детей, перенесших иерсиниоз, у 20% – перенесших диарею, вызванную Salmonella typhimurium. Чаще болеют мальчики в возрасте 8–12 лет. Реактивный артрит, ассоциированный с кишечными инфекциями, развивается в любом возрасте; связанный с хламидийной инфекцией – в подростковом у сексуально активных подростков. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ Этиологические факторы РеА представлены в табл. 1. Таблица 1. Возбудители артритогенных инфекций Частые Редкие Желудочно-кишечный тракт Clostridium difficile Campylobacter lari Chlamydia psittaci Chlamydia pneumoniae Yersinia Salmonella Shigella Campylobacter jejuni Урогенитальный тракт Chlamydia trachomatis Ureaplasma urealyticum 8 Mycoplasma genitalium Neisseria gonorrhoeae Реактивный артрит преимущественно развивается у носителей HLA-B27. С HLA-B28 ассоциированы частота и выраженность суставной боли при РеА, сопряженном с кишечными инфекциями (Yersinia, Salmonella, Shigella). Роль HLA-B27 в патогенезе РеА до конца не изучена. Показано сходство последовательностей аминокислот бактерий и HLA-B27. Согласно артритогенной пептидной гипотезе, молекула HLA-B27 связывает бактериальный или собственный антигенный пептид, который затем презентируется цитотоксическим (CD8+) Т-лимфоцитам. Взаимодействие (CD8+) Т-лимфоцитов с бактериальными эпитопами приводит к воспалению и повреждению тканей. Согласно гипотезе нарушения образования вторичной и третичной структуры белка, в эндоплазматическом ретикулуме накапливаются тяжелые цепи HLA-B27. Это приводит к активации ядерного фактора kB и синтезу провоспалительных цитокинов. Те же процессы отвечают за отложение β2-микроглобулина в синовиальной оболочке и, возможно, в других тканях, что приводит к воспалению. Для РеА, ассоциированного с HLA-B27, характерно длительное персистирование бактерий в клетке. Частота выявления HLA-B27 при РеА варьирует. При РеА, связанном с хламидийной инфекцией, а также при нетяжелых формах заболеваний, обусловленных Yersinia и Campylobacter, частота носительства HLA-B27 соответствует популяционному значению, при других вариантах РеА составляет 60%. Артритогенная инфекция (Yersinia, Salmonella, Shigella) поражает слизистую оболочку кишечника и реплицируется в полимофно-ядерных лейкоцитах и макрофагах. У детей с РеА в клетках синовиальной жидкости и биоптатах синовиальной оболочки определяются компоненты артритогенных бактерий (липополисахарады, ДНК и РНК). КЛАССИФИКАЦИЯ Реактивный артрит: • урогенитальный; • постэнтероколитический. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА Артрит, как правило, развивается через 1−4 нед после перенесенной инфекции. При кишечной инфекции, вызванной Shigella, острый период (лихорадка с водянистой диарей или без нее, схваткообразные боли в животе) длится 48–72 ч. Артрит развивается через 7–21 день. Он характеризуется острым началом, проявляется немигрирующим 9 олигоартритом с поражением коленных и голеностопных суставов продолжительностью от нескольких недель до 3–4 мес. Для постановки диагноза РеА необходимы данные, подтверждающие перенесенную инфекцию: выявление агглютининов к Shigella flexneri cеротипов 2 или 2а и (или) возбудителя в фекалиях. После кишечной инфекции, вызванной S. typhimurium или Salmonella enteritidis, через 1–3 нед развивается острый олигоартрит с поражением коленных и голеностопных суставов, сопровождающийся субфебрильной температурой. Бактериологическое исследование фекалий выявляет возбудителя даже на поздних стадиях болезни; сероконверсия наблюдается у 50% пациентов. Кишечная инфекция, вызванная Yersinia enterocolitica, у детей раннего возраста обычно протекает в форме гастроэнтерита; у детей старше 5 лет – в псевдоаппендикулярной форме (синдром правой подвздошной области). У 1/3 больных артрит может длиться от 3 до 22 мес (в среднем 6,5 мес). HLA-B27 выявляется у 85% заболевших. Урогенитальная инфекция, вызванная Chlamydia trachomatis, как правило, протекает бессимптомно, но может сопровождаться дизурией, частым мочеиспусканием, выделениями из уретры и (или) влагалища. В редких случаях РеА развивается после перенесенной респираторной инфекции, обусловленной C. pneumoniae. СУСТАВНОЙ СИНДРОМ Варианты дебюта: • острый артрит с выраженной болью, в ряде случаев с гиперемией кожи над пораженными суставами; • артрит с незначительной или умеренно выраженной болью и отеком суставов в течение нескольких недель; • изолированный энтезит или в сочетании с артритом, теносиновитом или; • артралгии с последующим разитием артрита. Поражаются, как правило, коленные и голеностопные суставы, реже – метатарзофаланговые, проксимальные и дистальные межфаланговые суставы стоп. В процесс вовлекаются 2 или 3 сустава одного или более пальцев, развиваются теносиновит и бурсит. У пациентов, перенесших иерсиниоз или сальмонеллез, могут поражаться мелкие суставы кистей рук. В периферических суставах выражены экссудативные проявления; пролиферативный синовит наблюдается редко. Могут развиться воспалительные явления в суставах осевого скелета и сопровождаться болью в спине, крестцово-подвздошных сочленениях, скованностью и нарушением функции в шейном и поясничном отделах позвоночника. Внесуставные проявления 10 У носителей HLA-B27 развиваются иридоциклит и классическая триада симптомов: артрит, конъюнктивит, уретрит. В остром периоде РеА наблюдаются лихорадка, снижение массы тела, слабость, мышечная слабость, которые могут сочетаться с полиартралгией, миалгией и утренней скованностью в пораженных суставах. Поражения слизистых оболочек и кожи сочетаются с артритом и развиваются в остром периоде болезни. Поражение слизистых оболочек проявляется безболезненными бессимптомными неглубокими язвами на слизистой оболочке полости рта; в ряде случаев – афтозным стоматитом. Уретрит, цервицит развиваются редко, преимущественно у сексуально активных подростков с РеА хламидийной этиологии. Поражение урогенитального тракта нетяжелое, у девочек протекает бессимптомно, выявляется по наличию стерильной пиурии. Диарея возникает в результате инфекции, но может быть проявлением генерализованного мукозита. Поражение кожи проявляется узловатой эритемой (чаще при иерсиниозном РеА), баланопоститом, кератодермией с или без конъюнктивита или уретрита. Кератодермия при РеА клинически и гистологически схожа с псориазом. Поражение глаз. У 2/3 больных в дебюте заболевания развивается конъюнктивит. При иерсиниозном РеА он может быть гнойным, течение – тяжелое. Также развиваются острый иридоциклит и передний увеит. Для острого иридоциклита характерны острое течение, наличие клеток в передней камере глаза, мелкие преципитаты в роговице, клетки в стекловидном теле, фибринозный экссудат, задние синехии, отек желтого пятна. Острый иридоциклит может быть одно- и двусторонним. Острый передний увеит чаще наблюдается при РеА, ассоциированном с S. typhimurium. ДИАГНОСТИКА Лабораторные исследования Клинический анализ крови: в ранней воспалительной фазе – небольшое снижение уровня гемоглобина, гематокрита, умеренный лейкоцитоз и нейтрофилез, тромбоцитоз, повышение СОЭ. У пациентов с тяжелым течением РеА (с полиартритом, полиэнтезитом, лихорадкой, потерей массы тела, слабостью, мукозитом или дерматитом) – выраженная гипохромная анемия (80−100 г/л), тромбоцитоз (> 400 . 109/л), значительное повышение СОЭ. Биохимические и иммунологические исследования крови: повышение содержания СРБ; РФ, АНФ – отрицательные; высокие титры антител классов IgA, IgM к возбудителям артритогенных инфекций. Для диагностики инфекций, вызванных Salmonella или Yersinia, целесообразно проведение тестов, основанных на гемагглютинации. 11 Микробиологические исследования: выявление возбудителей артритогенных инфекций в фекалиях, соскобах со слизистых оболочек, в моче, крови и синовиальной жидкости. Молекулярно-генетическое исследование: определение HLA-B27. Инструментальные исследования УЗИ суставов: утолщение синовиальной оболочки и связок, накопление синовиальной жидкости в полости сустава и в суставной сумке. Рентгенография. На ранних стадиях выявляются неспецифический отек мягких тканей, экстраартикулярная остеопения, реже – незначительная периостальная неровность в области прикрепления связок к костям. При тяжелом синовите – субхондральные кисты, эрозии в тазобедренных, проксимальных и дистальных межфаланговых суставах кистей и стоп, реже – в лучезапястных суставах. МРТ. Выявляются воспалительный отек кости и синовиальной мембраны; остеопения в костях стопы; эрозии и выраженная пролиферация кости – формирование «шпор» в области прикрепления связок к костям (бугор пяточной кости, ладьевидная кость, большой вертел бедренной кости (greater trochanter), седалищная кость); острые и хронические воспалительные изменения в крестцово-подвздошных сочленениях. КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ До настоящего времени общепринятые критерии, позволяющие установить диагноз РеА, не разработаны. В табл.2. представлены обобщенные критерии диагностики РеА, основанные на рекомендациях ACR и Берлинских критериях (1999). Таблица 2. Диагностические критерии реактивного артрита [по C. Selmi, M.E. Gershwin, 2014] Критерии Характеристика Основные критерии 1. Артрит, имеющий 2 из 3 следующих признаков: • асимметричный • моно- или олигоартрит • поражение суставов нижних конечностей 2. Предшествующая инфекция, сопровождавшаяся 1 из 2 перечисленных признаков: • энтерит (определяется как эпизод диареи продолжительностью не менее 1 дня, развившийся в сроки от 3 дней до 6 нед до начала артрита) • уретрит (определяется как эпизод дизурии или выделений из уретры или влагалища продолжительностью не менее 1 дня развившийся в сроки от 3-х дней до 6 нед до начала артрита) Дополнительные критерии По меньшей мере один из перечисленных: 1. Данные лабораторных исследований признаков, подтверждающие 12 инфекцию: • положительная лигазная реакция мочи или соскоб из уретры/шейки матки (влагалища) на C. trachomatis • положительное бактериологическое исследование фекалий на артритогенные кишечные инфекции 2. Данные, подтверждающие наличие инфекции в синовиальной оболочке (иммуногистологическое исследование или ПЦР на Chlamydia) Достоверный диагноз РеА можно установить при наличии обоих основных критериев и подтверждающего его дополнительного критерия. Диагноз вероятного РеА устанавливается при наличии обоих больших и отсутствии подтверждающего его дополнительного критерия или при наличии одного большого и одного или более дополнительных критериев. Идентификация триггерной инфекции необходима. Дифференциальный диагноз необходимо проводить со следующими заболеваниями: вирусный артрит, постстрептококковый артрит, септический артрит, туберкулез, гонококковая артропатия, болезнь Лайма, ювенильный идиопатический артрит, артропатии, ассоциированные с ВЗК, SAPHO-синдром, болезнь Кавасаки, боли роста, болезнь Пертеса, болезнь Осгуда–Шлаттера, идиопатические болевые синдромы (фибромиалгия, рефлекторная симпатическая дистрофия). диффузный эозинофильный фасциит, склередема Бушке, ограниченная склеродермия, ПРИМЕРЫ ДИАГНОЗОВ Пример №1. Постдизентерийная артропатия. Артрит правого коленного сустава. Пример №2. Болезнь Рейтера. Артрит левого голеностопного сустава, дактилит 1 пальца левой стопы, двусторонний конъюктивит. ЛЕЧЕНИЕ Медикаментозное лечение В остром периоде применяют НПВП (2В) не менее 2-х недель. При развитии ремиссии НПВП отменяют. При тяжелом полиартрите с функциональной недостаточностью суставов и полиэнтезите возможно назначение преднизолона per os (2С) в дозе 5−10 мг/сут. На фоне лечения ГК быстро купируются суставной синдром и системные проявления. При энтезите ГК малоэффективны. При выраженном синовите проводят внутрисуставные инъекции ГК (2С): бетаметазон – не чаще 1 раза в 6 мес, триамцинолона гексацетонид – не чаще 1 раза в 4 мес. В связи с возможным неспецифическим воспалением слизистой оболочки кишечника у носителей HLA-B27 с резистентным артритом и энтезитом применяют сульфасалазин (2В) в дозе 30−50 мг/кг массы тела в сутки (max 1,5–2,0 г). Ответ на сульфасалазин медленный. 13 Ремиссия в ряде случаев достигается через 3–6 мес. После индукции ремиссии лечение сульфасалазином продолжают 3–6 месяцев. Пациентам с иридоциклитом и кератодермией назначают метотрексат (2В) в дозе 15 мг/м2 поверхности тела в неделю. При увеите проводят топическую терапию ГК. Доказанных данных об эффективности антибактериальной терапии нет. Но возможно применение защищенных пенициллинов или аминогликозидов (амикацин – 15 мг/кг в сут в/в или в/м 7-10 дней; нетилмицин – 4-6 мг/кг в сут в/в или в/м 7-14 дней) при РеА, ассоциированном с кишечной инфекцией; макролидов (азитромицин — внутрь за 1 ч до еды или через 2 ч после еды по 10 мг/кг один раз в сут в течение 1 сут, затем 5 мг/кг/сут в два приёма в течение 6—9 сут.; джозамицин внутрь 30—50 мг/кг/сут в три приёма в течение 10 сут.; рокситромицин внутрь 5—8 мг/кг/сут в два приёма в течение 10 сут.; спирамицин внутрь (перед применением содержимое пакетика следует растворить в воде) 1,5 млн МЕ/10 кг/сут в 2—3 приёма детям с массой тела более 20 кг; 0,75 млн ME в 2—4 приёма де тям с массой тела 10-20 кг; 0,375 млн ME в 2-4 приёма детям с массой тела менее 10 кг в течение 10 сут.), доксициклина ( внутрь 4 мг/кг один раз в сут в течение 1 сут, затем 2 мг/кг один раз в сут, 7—10 сут (детям старше 8 лет с массой тела менее 50 кг), или 200 мг/сут в 1—2 приема в течение 1 сут, затем 100 мг один раз в сут в течение 7-10 сут (детям с массой более 50 кг)) – при РеА, обусловленном хламидийной инфекцией. ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ В СТАЦИОНАРНЫХ УСЛОВИЯХ Специализированная, в том числе высокотехнологичная помощь оказывается в детском ревматологическом отделении медицинской организации, где предусмотрено наличие: • отделения анестезиологии и реаниматологии или блока (палаты) реанимации и интенсивной терапии; • иммунологической лаборатории с проточным цитофлюометром и оборудованием для определения иммунологических маркеров ревматических болезней; • отделения лучевой диагностики, включая кабинет магнитно-резонансной и компьютерной томографии с программой для исследования суставов; • эндоскопического отделения. Помощь оказывает врач-ревматолог, соответствующий Квалификационным требованиям к специалистам с высшим и послевузовским медицинским и фармацевтическим образованием в сфере здравоохранения по специальности «ревматология», без 14 предъявления требований к стажу работы (Приказ Минздравсоцразвития России от 7 июля 2009 г. № 415н с изменениями, внесенными приказом Минздравсоцразвития России от 26 декабря 2011 г. № 1644н, Приказ Минздравсоцразвития России от 23 июля 2010 г. № 541н). ОБСЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ ЗА ВЕСЬ ПЕРИОД ГОСПИТАЛИЗАЦИИ Пациенты в стадии активной болезни. • Инициация (или коррекция) лечения иммунодепрессантами • Оценка активности болезни. • Клинический анализ крови (лейкоцитарная формула (абсолютное число клеток), число эритроцитов, тромбоцитов, СОЭ) — 1 раз в 10 дней (при необходимости чаще). • Биохимический анализ крови (активность аминотрансфераз, сывороточная концентрация креатинина, мочевины, билирубина, общего белка, ЛДГ, КФК, калия, натрия, кальция) — 1 раз в 10 дней (при необходимости чаще). • Иммунологический анализ крови (сывороточная концентрация СРБ, иммуноглобулинов А, М, G, комплемента, антитела к двуспиральной ДНК, АНФ, РФ) — 1 раз за госпитализацию (при необходимости — чаще). • Исследование на инфекции (антитела к хламидиям, микоплазмам, сальмонеллам, иерсиниям, дизентерии классов IgG, IgM) – 1-2 раза за госпитализацию (при необходимости — чаще). • Клинический анализ мочи — 1 раз в 10 дней. • Эзофагогастродуоденоскопия с биопсией на Helicobacter pylori и морфологической диагностикой для исключения поражения ЖКТ. • Компьютерная томография органов грудной клетки. • ЭКГ — 1 раз за госпитализацию (при необходимости чаще). • УЗИ органов брюшной полости, почек, сердца — 1 раз за госпитализацию (при необходимости чаще). • Консультация офтальмолога (по показаниям). • Консультация ортопеда-травматолога, стоматолога, врача лечебной физкультуры, физиотерапевта, фтизиатра и др. (по показаниям). • Перед назначением (или сменой) иммунодепресантов и/или генно-инженерных биологических агентов полное обследование на наличие туберкулеза: — реакция Манту; — Диаскинтест; — квантифероновый тест; — компьютерная томография органов грудной клетки. 15 • При выявлении положительных туберкулиновых проб (папула > 5 мм), и/или очага в легких, и/или положительного квантиферонового теста: — консультация фтизиатра; — туберкулиновые пробы с разведением для определения активности туберкулезного процесса. • При выявлении активного туберкулезного процесса: — наблюдение у фтизиатра; — проведение специфической противотуберкулезной химиотерапии; — назначение иммунодепрессантов противопоказано; — решение вопроса о назначении иммунодепрессантов после завершения курса специфической химиотерапии и разрешения фтизиатра в специализированном ревматологическом стационаре; • В случае туберкулезной инфекции без очага: — наблюдение у фтизиатра; — проведение специфической противотуберкулезной химиотерапии в течение 3-х мес; — лечение иммуодепрессантом в стандартных дозах продолжить; Пациенты в стадии неактивной болезни, получающие иммунодепрессанты • Анализ эффективности противоревматической терапии. • Клинический анализ крови (лейкоцитарная формула (абсолютное число клеток), число эритроцитов, тромбоцитов, СОЭ) — 1 раз в 14 дней (при необходимости чаще). • Биохимический анализ крови (активность аминотрансфераз, сывороточная концентрация креатинина, мочевины, билирубина, общего белка, ЛДГ, КФК, калия, натрия, кальция) — 1 раз в 14 дней (при необходимости чаще). • Иммунологический анализ крови (сывороточная концентрация СРБ, иммуноглобулинов А, М, G, комплемента, антитела к двуспиральной ДНК, АНФ, РФ) — 1 раз за госпитализацию (при необходимости чаще). • Клинический анализ мочи — 1 раз в 14 дней. • Эзофагогастродуоденоскопия с биопсией на H. Pylori и морфологической диагностикой — для исключения поражения ЖКТ и нежелательных явлений терапии (каждые 6 мес, при необходимости — чаще). • Компьютерная томография органов грудной клетки — 1 раз за госпитализацию (1 раз в год, при необходимости чаще). • Реакция Манту, Диаскин-тест, квантифероновый тест (1 раз в год). • ЭКГ — 1 раз за госпитализацию (при необходимости чаще). • УЗИ органов брюшной полости, почек, сердца — 1 раза за госпитализацию (при необходимости чаще). 16 • Консультация офтальмолога — 1 раз в 3 мес. • Консультация ортопеда-травматолога, стоматолога, врача лечебной физкультуры, физиотерапевта, фтизиатра и др. (по показаниям). ЛЕЧЕНИЕ В СТАЦИОНАРНЫХ УСЛОВИЯХ • Детям с высокой и средней степенью активности болезни специализированная медицинская помощь оказывается в условиях круглосуточного стационара. • Детям с низкой степенью активности и ремиссией болезни специализированная медицинская помощь оказывается в условиях дневного стационара. Продолжительность лечения пациента в стационаре – 28 дней Продолжительность лечения пациента в условиях дневного стационара – 14 дней ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ В АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ Амбулаторно-поликлиническая помощь оказывается в детском ревматологическом кабинете. Помощь оказывает врач-ревматолог, соответствующий Квалификационным требованиям к специалистам с высшим и послевузовским медицинским и фармацевтическим образованием в сфере здравоохранения по специальности «ревматология», без предъявления требований к стажу работы (Приказ Минздравсоцразвития России от 7 июля 2009 г. № 415н с изменениями, внесенными приказом Минздравсоцразвития России от 26 декабря 2011 г. № 1644н, Приказ Минздравсоцразвития России от 23 июля 2010 г. № 541н). Ведение пациента, не получающего иммунодепрессанты • Осмотр врачом-ревматологом — 1 раз в 3 мес. • Клинический анализ крови (концентрация гемоглобина, число эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ) — 1 раз в 3 мес (при необходимости чаще). • Анализ биохимических показателей (общий белок, белковые фракции, концентрация мочевины, креатинина, билирубина, калия, натрия, ионизированного кальция, трансаминаз, щелочной фосфатазы) — 1 раз в 3 мес (при необходимости чаще). • Анализ иммунологических показателей (концентрация Ig A, M, G; СРБ, РФ, антинуклеарного фактора [АНФ]) — 1 раз в 6 мес (при необходимости чаще)). • Клинический анализ мочи — 1 раз в 3 мес (при необходимости чаще). • ЭКГ всем детям 1 раз в 6 мес. • УЗИ брюшной полости, сердца, почек — 1 раз в год. • Плановая госпитализация не показана. • Внеплановая госпитализация в случае обострения болезни. 17 Ведение пациента, получающего иммунодепрессанты • Осмотр врачом-ревматологом — 1 раз в 3 мес. • Клинический анализ крови (концентрация гемоглобина, число эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ) — 1 раз в 2 нед: — при снижении числа лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов ниже нормы — иммунодепрессанты отменить на 5–7 дней. После контрольного анализа крови при нормализации показателей — возобновить прием препарата. • Анализ биохимических показателей (общий белок, белковые фракции, концентрация мочевины, креатинина, билирубина, калия, натрия, ионизированного кальция, трансаминаз, щелочной фосфатазы) — 1 раз в 2 нед: — при повышении уровня мочевины, креатинина, трансаминаз, билирубина выше нормы — иммунодепрессанты отменить на 5–7 дней. Возобновить прием препарата после восстановления биохимических показателей. • Анализ иммунологических показателей (концентрация Ig A, M, G; СРБ, РФ, антинуклеарного фактора [АНФ]) — 1 раз в 3 мес. • Клинический анализ мочи — 1 раз в 2 нед. • ЭКГ всем детям 1 раз в 3 мес. • УЗИ брюшной полости, сердца, почек — 1 раз в 6 мес. • Плановая госпитализация 1 раз в год для проведения полного обследования и при необходимости — коррекции терапии. • Внеплановая госпитализация в случае обострения болезни. Ведение всех пациентов с реактивным артритом • Обучение возможно в общеобразовательной школе. • Во время посещения школы не показаны занятия физкультурой в общей группе при обострении заболевания. • Занятия ЛФК в стадии ремиссии болезни со специалистом, знакомым с особенностями патологии. • Противопоказаны: — вакцинация; — введение гаммаглобулина; — инсоляция (пребывание на солнце); — смена климата; — переохлаждение (в том числе купание в водоемах); — физические и психические травмы; — контакты с домашними животными; — лечение иммуномодуляторами в случае развития острой респираторной инфекции. 18 ПОКАЗАНИЯ К ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИМ КОНСУЛЬТАЦИЯМ 1. Оценка показаний к госпитализации пациентов в ревматологическое отделение Федерального центра. 2. Консультация тяжелых пациентов для решения вопроса о необходимости и безопасности транспортировки больного в Федеральный центр. 3. Консультация пациентов без установленного диагноза с подозрением на реактивный артрит. 4. Пациентам с реактивным артритом при неэффективности терапии иммунодепрессантами в течение 3-х месяцев консультация для решения вопроса коррекции терапии. 5. Коррекция терапии при непереносимости противоревматических препаратов у пациентов с реактивным артритом. ПРОФИЛАКТИКА Не проводится. ИСХОДЫ И ПРОГНОЗ У большинства детей с РеА, ассоциированным с Yersinia и Campylobacter, наблюдается 1 эпизод моноартрита или олигоартрита. Для РеА, обусловленного с другими микроорганизмами, характерно рецидивирующее течение олигоартрита или развитие полиартрита и энтезитов. У этих пациентов возможно выздоровление или трансформация в артрит, ассоциированный с энтезитом, или в спондилоартрит с поражением крестцово- подвздошных сочленений. Прогноз у детей с РеА, вызванным с Chlamydia и Yersinia, лучше, чем при РеА, обусловленном с Shigella и Salmonella. СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ 1. Ajene A.N., Fischer Walker C.L., Black R.E. Enteric pathogens and reactive arthritis: a systematic review of Campylobacter, salmonella and Shigella-associated reactive arthritis. J Health Popul Nutr. 2013; 31: 299–307. 2. Cassidy J.T. Textbook of pediatric rheumatology. 6th ed. Philadelphia: Saunders 2011. 3. Kvien T.K., Glennas A., Melby K., et al. Reactive arthritis: incidence, triggering agents and clinical presentation. J Rheumatol. 1994; 21: 115–22. 4. Lacoste M.G., Cargnelutti D.E., Tamashiro H., et al. Reactive arthritis with conjunctivitis, urethritis and diarrhea in a child: immunological study of potential bacterial trigger. Clin Exp Rheumatol. 2008; 26: 381–2. 5. Manimegalai N., Rajamurugan P.S.A., Rajendran C.P., et al. Childhood reactive arthritis. J Clin Rheumatol. 2008; 14: 292–3. 6. Moorthy L.N., Gaur S., Peterson M.G., et al. Poststreptococcal reactive arthritis in children: a retrospective study. Clin Pediatr (Phila). 2009; 48: 174–82. 19 7. Pacheco-Tena C., Burgos-Vargas R., Vazquez-Mellado J., et al. A proposal for the classification of patients for clinical and experimental studies on reactive arthritis. J Rheumatol. 1999; 26: 1338–46. 8. Plesca D.A., Luminos M., Spatariu L., et al. Postinfectious arthritis in pediatric practice. Maedica (Buchar). 2013; 8: 164–9. 9. Sarakbi H.A., Hammoudeh M., Kanjar I., et al. Poststreptococcal reactive arthritis and the association with tendonitis, tenosynovitis, and enthesitis. J Clin Rheumatol. 2010; 16: 3– 6. 10. Selmi C., Gershwin M.E. Diagnosis and classification of reactive arthritis. Autoimmun Rev 2014; 13: 546–9. 11. Sieper J., Braun J., Kingsley G.H. Report on the Fourth International Workshop on Reactive Arthritis. Arthritis Rheum. 2000; 43:720–34. 12. Wu I.B., Schwartz R.A. Reiter’s syndrome: the classic triad and more. J Am Acad Dermatol. 2008; 59: 113–21.