

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР  
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»**

**ЮВЕНІЛЬНИЙ ІДІОПАТИЧНИЙ АРТРИТ У ДІТЕЙ.  
КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ, ДІАГНОСТИКИ ТА  
ЛІКУВАННЯ**

**КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ**

## ЗМІСТ

ЗМІСТ.....	2
Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови .....	5
Список скорочень.....	7
<b>ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ. СИНТЕЗ НАСТАНОВИ.....</b>	<b>8</b>
<b>2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Oligoarthritis, Temporomandibular Joint Arthritis, and Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis .....</b>	<b>10</b>
Керівні принципи .....	10
Рис. 1 Алгоритм лікування олігоартриту .....	11
Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ).....	14
Глюкокортикостероїди .....	14
Традиційні синтетичні ХМПП (тсХМПП).....	15
Біологічні ХМПП (бХМПП).....	16
Фактори ризику несприятливого прогнозу та показники активності захворювання.....	16
Активна форма артрити СНЩС (рисунок 2, таблиця 4) .....	17
НПЗЗ .....	17
Глюкокортикостероїди (ГКС) .....	18
Традиційні синтетичні ХМПП (тсХМПП).....	20
Біологічні ХМПП .....	20
Системний ЮІА із САМ та без нього (рисунок 3).....	21
Біологічні ХМПП .....	21
НПЗЗ .....	25
Глюкокортикостероїди (ГКС) .....	25
Традиційні синтетичні ХМПП .....	26
Системний ЮІА без САМ: подальша терапія (Таблиця 5) .....	27
Системний ЮІА із САМ: початкова терапія (Таблиця 6).....	27
Біологічні ХМПП .....	28
Глюкокортикостероїди (ГКС) .....	28
Системний ЮІА із САМ: подальша терапія (Таблиця 6).....	28

<b>2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis.</b> .....	37
<b>Рекомендації щодо початкового та подальшого лікування ЮІА та поліартриту (табл. 2 малюнок 1)-</b> .....	44
<b>Початкова терапія</b> .....	45
<b>Подальша терапія у пацієнтів із низькою активністю захворювання (сJADAS-10 <math>\leq</math> 2,5 і принаймні 1 активним суглобом)</b> .....	47
<b>Подальша терапія у пацієнтів із середньою або високою активністю захворювання (сJADAS-10 <math>&gt;</math>2,5)</b> .....	48
<b>Рекомендації щодо лікування ЮІА та сакроілеїту</b> .....	49
<b>Рекомендації щодо лікування ЮІА та ентезиту</b> .....	51
<b>2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Screening, Monitoring, and Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis–Associated Uveitis</b> .....	60
<b>Рекомендації щодо офтальмологічного скринінгу дітей з ЮІА (Таблиця 2 )</b> .....	62
<b>Рекомендації щодо офтальмологічного скринінгу</b> .....	63
<b>Рекомендації щодо DMARD та біопрепаратів</b> .....	64
<b>Рекомендації щодо навчання та лікування увеїту у дітей та підлітків зі спондилоартритом:</b> ..	64
<b>Рекомендації щодо поступової терапії увеїту</b> .....	65
<b>Рекомендації щодо офтальмологічного моніторингу дітей з ЮІА з діагнозом увеїт</b> .....	65
<b>Рекомендації щодо застосування ГКС</b> .....	66
<b>Рекомендації щодо DMARDS та біологічних препаратів</b> .....	68
<b>Рекомендації щодо навчання та лікування гострого переднього увеїту (ГПУ)</b> .....	70
<b>Рекомендації щодо відміни терапії для лікування увеїту</b> .....	71
<b>2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA): Recommendations for Non-Pharmacologic Therapies, Medication Monitoring, Immunizations, and Imaging</b> .....	75
<b>Керівні принципи</b> .....	75
<b>МОНІТОРИНГ ПРИЙОМУ МЕДИКАМЕНТІВ</b> .....	76
<b>Для усіх препаратів перед початком лікування умовно рекомендується провести базове лабораторне дослідження</b> .....	79
<b>НПЗЗ (усі)</b> .....	80
<b>Метотрексат</b> .....	80
<b>Сульфасалазин</b> .....	81
<b>Лефлуномід</b> .....	81
<b>Гідроксихлорохін</b> .....	81

<b>Інгібітори фактора некрозу пухлин (TNFi) (усі)</b> .....	82
<b>Абатацепт</b> .....	82
<b>Тоцилізумаб</b> .....	82
<b>Анакінра</b> .....	83
<b>Канакінумаб</b> .....	83
<b>Тофацитиніб</b> .....	83
<b>ІНФЕКЦІЙНИЙ НАГЛЯД</b> .....	84
<b>Туберкульоз (ТБ)</b> .....	84
<b>Вірусні інфекції</b> .....	85
<b>ІМУНІЗАЦІЯ</b> .....	85
<b>ВІЗУАЛІЗАЦІЯ</b> .....	87

## **Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови**

Марушко Тетяна Вікторівна	завідувач кафедри педіатрії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, директор громадської організації «Асоціація по вивченню здоров'я дитини: Здоров'я дитини – здоров'я нації», заступник голови робочої групи з клінічних питань;
Бойко Ярина Євгенівна	керівник клініки дитячої імунології та ревматології зі стаціонаром спеціалізованої педіатрії КНП ЛОР «Клінічний центр дитячої медицини», професор кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького;
Джус Марта Борисівна	професор кафедри внутрішніх хвороб № 2 медичного факультету Національного медичного університету імені О.О. Богомольця;
Іванова Вікторія Григорівна	асистент кафедри педіатрії, неонатології та дитячих інфекцій Донецького національного медичного університету, завідувач педіатричного відділення № 2 комунального некомерційного підприємства «Обласна клінічна дитяча лікарня» Кіровоградської обласної державної адміністрації;
Шевченко Наталя Станіславівна	завідувач кафедри педіатрії Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, член правління громадської організації «Асоціація дитячих ревматологів України».

### **Методичний супровід та інформаційне забезпечення**

Гуленко Оксана Іванівна	заступник директора - начальник управління стандартизації медичної та реабілітаційної допомоги Департаменту стандартів у сфері охорони здоров'я державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», заступник голови робочої групи з методологічного супроводу.
-------------------------------	---

Електронну версію документа можна завантажити з Реєстру медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги, що розміщений на сайті Державного експертного центру МОЗ України (<https://www.dec.gov.ua/mtd/home/>).

**Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом**

Guidelines International Network

(Міжнародна мережа настанов)



### **Рецензенти**

Синоверська завідувач кафедри педіатрії Івано-Франківського  
Ольга національного медичного університету, доктор медичних  
Богданівна наук, професор;

Абатуров завідувач кафедри факультетської педіатрії та медичної  
Олександр генетики Дніпровського державного медичного університету,  
Євгенійович доктор медичних наук, професор.

**Перегляд клінічної настанови заплановано на 2031 рік**

## Список скорочень

АС	передня камера
АКР (ACR)	Американський коледж ревматології
ААП	Американська академія педіатрії
бХМПРП	біологічні ХМПРП
ВВІГ	внутрішньовенний імуноглобулін
ВОТ	внутрішньоочний тиск
ВСГК	внутрішньосуглобові глюкокортикостероїди
ГКС	глюкокортикостероїди
ГПУ	гострий передній увеїт
КН	клінічна гастанова
НПЗЗ	нестероїдний протизапальний засіб
РА	ревматоїдний артрит
РКД	рандомізоване контрольоване дослідження
РФ	ревматодний фактор
САМ	синдром активації макрофагів
СНЩС	скронево-нижньощелепний суглоб
тсХМПРП	традиційні синтетичні ХМПРП
ТМЈ	temporomandibular joint arthritis
ФТ	фізична терапія
ХМПРП (DMARD)	хворобо-модифікуючий протиревматичний препарат
ХПУ	хронічний передній увеїт
РІСО	Пацієнт/Популяція, Втручання, Порівняння та Результати
ІІ	інтерлейкін
<i>b/</i> бDMARDs	біологічні DMARDs
<i>Ts/</i> тсDMARDs	традиційні синтетичні DMARDs
ІІ-1	інгібітори інтерлейкіну-1
ІІАА	Міжнародна ліга ревматологічних асоціацій
НСQ	гідроксихлорохін
LEF	лефлуномід
LFT	функціональні проби печінки
MTX	метотрексат
TNF- $\alpha$	фактор некрозу пухлини альфа
SSZ	сульфасалазин
ЮІА	ювенільний ідіопатичний артрит
ФА	Фонд артрити
іФНП	інгібітор фактора некрозу пухлин

## ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ. СИНТЕЗ НАСТАНОВИ

Однією з актуальних проблем ревматологічної служби України є особливості курації дітей, хворих на ювенільний ідіопатичний артрит (далі - ЮІА), що зумовлено зростанням його поширеності, суттєвим погіршенням якості життя таких пацієнтів, високим рівнем інвалідизації та в цілому значними соціально-економічними втратами для суспільства. На даний момент в Україні зареєстровано близько 3000 пацієнтів з ЮІА.

Важливим також є термінологічне узгодження та заміна в Україні застарілого терміну «ювенільний ревматоїдний артрит» на термін «ювенільний ідіопатичний артрит», що спростить розуміння сутності хвороби та буде узгодженим зі світовою термінологією.

З огляду на це розробка КН щодо діагностики та лікування ЮІА, заснованої на доказах є надзвичайно актуальною.

Клінічна настанова – це рекомендаційний документ з найкращої медичної практики, заснованої на доказах ефективності для практикуючих лікарів, у першу чергу для лікарів-ревматологів, лікарів-ревматологів дитячих, адже саме лікарі даних спеціальностей призначають лікування та спостерігають за пацієнтами з ЮІА, а також лікарів: офтальмологів, кардіологів та психологів, які займаються лікуванням ускладнень ЮІА. КН оцінює та узагальнює наявні сучасні докази з метою допомоги медичним працівникам у застосуванні найкращої стратегії діагностики та лікування кожного пацієнта з ЮІА. КН та її рекомендації повинні полегшити прийняття рішення медичними працівниками у їх повсякденній практиці.

Дана КН за своєю формою, структурою та методичними підходами щодо використання вимог доказової медицини адаптована відповідно до Наказу Міністерства охорони здоров'я України від 28 вересня 2012 року № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної та реабілітаційної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 29 листопада 2012 року за № 2001/22313.

КН створена з урахуванням найкращої практики лікування ЮІА на основі оригінальних джерел інформації:

**2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Entesitis;**

**2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Screening, Monitoring, and Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis–Associated Uveitis;**

**2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Oligoarthritis, Temporomandibular Joint Arthritis, and Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis;**

**2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA): Recommendations for Non-Pharmacologic Therapies, Medication Monitoring, Immunizations, and Imaging.**

Для лікування ЮІА доступна ціла низка методів, включаючи застосування нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), системне застосування та внутрішньосуглобове введення глюкокортикостероїдів (ГКС), а також терапія небіологічними та біологічними базисними протиревматичними засобами, здатними модифікувати перебіг захворювання (*disease-modifying antirheumatic drugs – DMARD*). Слід зазначити, що своєчасний початок належної терапії має вирішальне значення у запобіганні стійкому ураженню суглобів та у покращенні віддалених наслідків.

Рекомендації, наведені у цій КН стосуються усіх закладів охорони здоров'я в Україні, включаючи державні та приватні заклади охорони здоров'я.

Рекомендації, що ґрунтуються на фактичних даних, мають вирішальне значення для створення ефективної, високоякісної, безпечної практики та політики охорони здоров'я. Нові підходи до лікування (включаючи принцип «від лікування до мети») та швидке розширення доступних протиревматичних препаратів, що модифікують хворобу (*DMARD*) в галузі дитячої ревматології, покращили результати для багатьох дітей та молодих людей, які живуть з ЮІА.

Необхідно зазначити, що застосування деяких лікарських засобів, що продемонстрували достатню ефективність у міжнародних клінічних дослідженнях та застосовуються для лікування дітей з ЮІА, в Україні може мати обмеження через відсутність показань для лікування ЮІА або наявності обмежень щодо їх застосування у дітей в інструкціях для їх медичного застосування, затверджених Міністерством охорони здоров'я.

На момент розробки даного СМД у інструкціях для медичного застосування деяких лікарських засобів, що затверджені Міністерством охорони здоров'я України, відсутні показання для лікування пацієнтів з ЮІА або існують обмеження щодо їх застосування у дітей.

Відповідно до статті 441 Закону України «Основи законодавства України про охорону здоров'я», незареєстровані лікарські засоби або зареєстровані лікарські засоби за показаннями, не зазначеними в інструкції для медичного застосування чи короткій характеристиці лікарського засобу, можуть використовуватися в інтересах вилікування особи лише за умови отримання письмової згоди пацієнта або його законного представника.

Стосовно особи віком до 14 років (малолітньої особи) зазначені лікарські засоби можуть використовуватися за наявності письмової згоди її батьків (одного з батьків) або інших законних представників (законного представника), а стосовно особи віком від 14 до 18 років - за її письмовою згодою та письмовою згодою її батьків (одного з батьків) або інших законних представників (законного представника). При отриманні згоди на застосування таких лікарських засобів особі та/або її законному представнику має надаватися повна інформація про цілі, методи, побічні ефекти, можливий ризик та очікувані результати від застосування цих лікарських засобів, наявність чи відсутність альтернативних варіантів лікування.

## 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Oligoarthritis, Temporomandibular Joint Arthritis, and Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis

### Керівні принципи

1. Відповідно до настанови Американської колегії ревматології (ACR) щодо ЮІА, ці рекомендації призначені для осіб, у яких уже діагностовано ЮІА.

2. Окрім незалежних прогностичних ознак, зазначених у самій настанові (наприклад, певні суглоби при олігоартриті та синдром активації макрофагів [САМ]), у цій настанові не розглядаються супутні позасуглобові захворювання, які можуть вплинути на лікування захворювання, такі як увеїт, псоріаз або запальні захворювання кишківника.

3. Рекомендації призначені для використання усіма лікарями, які надають медичну допомогу дітям з ЮІА, та припускається, що пацієнти не мають протипоказань до рекомендованого фармакологічного лікування.

4. Довготривала глюкокортикостероїдна терапія в дитячому віці не є доцільною через її вплив на здоров'я та ріст кісток. Отже, у всіх випадках, коли пропонується застосування глюкокортикостероїдів, рекомендоване лікування повинно обмежуватися найнижчою ефективною дозою протягом якнайкоротшого періоду.

5. При розгляді варіантів лікування важливо ухвалювати рішення спільно з родиною та пацієнтом.

**Таблиця 1. Класи втручань**

Нестероїдні протизапальні засоби	Будь-які в терапевтичних дозах (ібупрофен, напроксен, толметин, індометацин, мелоксикам, набуметон, диклофенак, піроксикам, етодолак, целекоксиб)
Традиційні синтетичні хворобомодифікуючі протиревматичні препарати	Метотрексат, сульфасалазин, гідроксихлорохін, лефлуномід, інгібітори кальциневрину (циклоспорин А, такролімус)
Біологічні хворобомодифікуючі протиревматичні препарати	Інгібітори фактора некрозу пухлин (адалімумаб, етанерцепт, інфліксимаб, голімумаб, цертолізумаб пегол); інші біологічні модифікатори відповіді (абатацепт, тоцилізумаб, анакінра, канакінумаб)
Глюкокортикостероїди	Пероральні (будь-які); внутрішньовенні (будь-які); внутрішньосуглобові (тріамцінолону ацетонід, триамцінолону гексацетонід)

**Коментар робочої групи:** на момент розробки даної клінічної настанови лікарські засоби з міжнародними непатентованими назвами толметин, пертолізумаб пегол, абатацепт та триамцінолон у формі гексацетоніду в Україні не зареєстровані.

**Таблиця 2. Сила рекомендацій та якість підтверджуючих доказових даних**

	Сила рекомендації			Якість підтверджуючих доказових даних			
	Кількість рекомендацій	Умовна	Настійна	Дуже низька	Низька	Помірна	Висока
Олігоартрит	9	5	4	7	2	0	0
Артрит СНЩС	7	6	1	7	0	0	0
Системний ЮІА	9	5	4	9	0	0	0
Усього	25	16	9	23	2	0	0

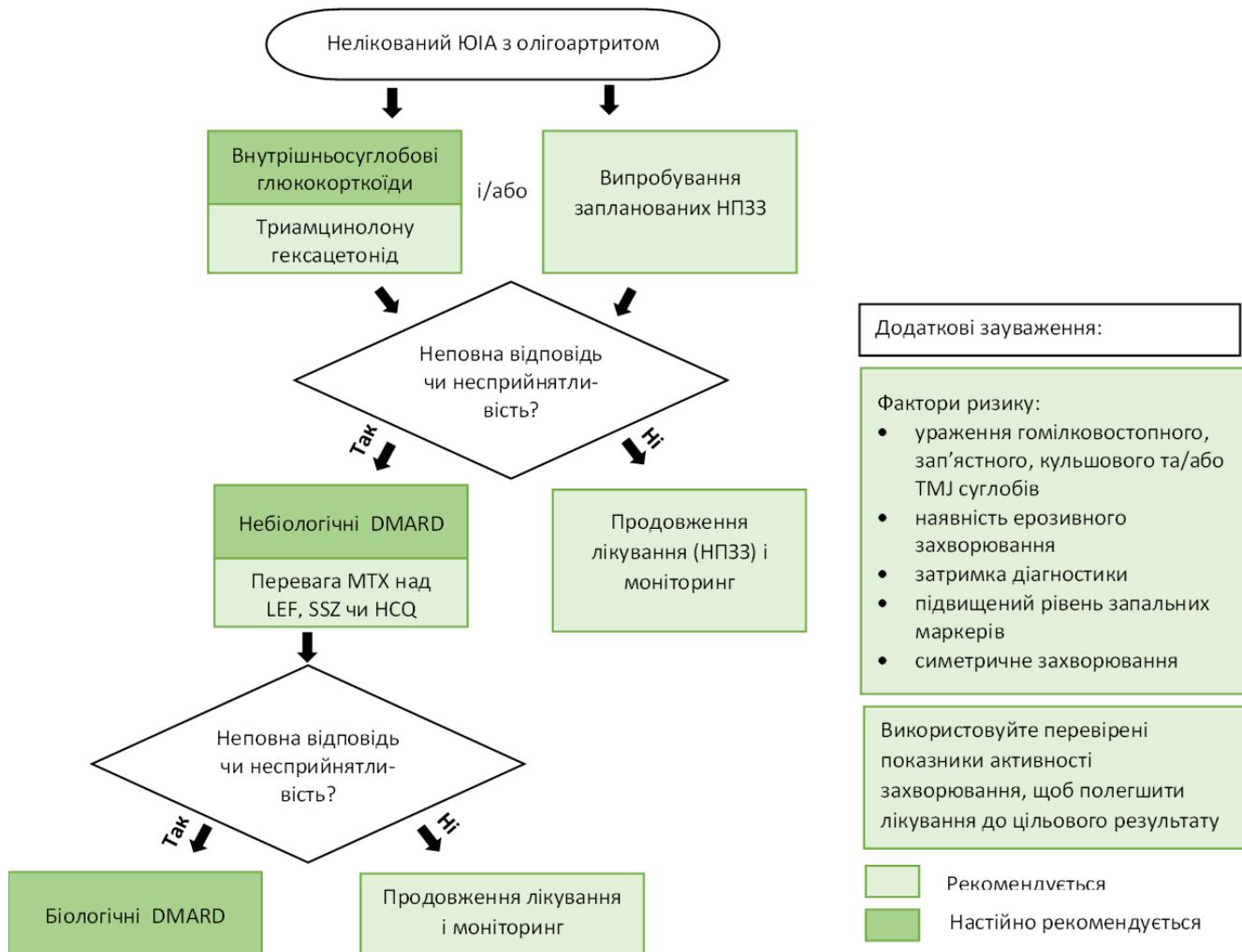
СНЩС — скронево-нижньощелепний суглоб; ЮІА — ювенільний ідіопатичний артрит

### **Активна форма олігоартриту (рис. 1 Таблиця 3)**

Олігоартрит — це ЮІА, що протікає з ураженням  $\leq 4$  суглобів без системних проявів. Сюди можуть входити різні категорії ЮІА (10), які, однак, характеризуються загальною обмеженою кількістю уражених суглобів; рекомендації для пацієнтів з активною формою увеїту, сакроїлеїту або ентезиту містяться у настанові 2019 року. (3.4) Артрит СНЩС розглянуто окремо.

### **Рис. 1 Алгоритм лікування олігоартриту**

## Алгоритм лікування олігоартриту



DMARD – хворобомодифікуючі протиревматичні препарати, HCQ – гідроксихлорохін, LEF - лефлуномід, MTX - метотрекат, НПЗЗ – нестероїдні протизапальні засоби, SSZ – сульфасалазин, ТМJ – скронево-нижньощелеповий суглоб

Таблиця 3. Олігоартикулярний ЮІА\*

Рекомендація	Надійність доказів	База звіту(ів) з доказових даних PICO
Пробне застосування планових НПЗЗ <b>умовно</b> рекомендується як частина початкової терапії.	Дуже низька	PICO 1. Чи потрібно рекомендувати дітям з олігоартикулярним ЮІА пробне застосування планових НПЗЗ?
ВСГК <b>настійно</b> рекомендуються як частина початкової терапії.	Дуже низька	PICO 2. Чи потрібно рекомендувати дітям з олігоартикулярним ЮІА додавання ВСГК до початкової терапії?
Триамцинолону гексацетонід <b>настійно</b> рекомендується як препарат вибору.	Низька	PICO 4. Чи потрібно рекомендувати дітям з олігоартикулярним ЮІА певний тип внутрішньосуглобових глюкокортикостероїдів?
Пероральні глюкокортикостероїди <b>умовно не</b> рекомендуються як частина початкової терапії.	Дуже низька	PICO 3. Чи потрібно рекомендувати дітям з олігоартикулярним ЮІА додавання пероральних глюкокортикостероїдів до початкової терапії?
Традиційні синтетичні ХМПРП <b>настійно</b> рекомендуються при неналежній відповіді на планові НПЗЗ та/або ВСГК. МТХ <b>умовно</b> рекомендується як препарат вибору в порівнянні з LEF, SSZ та HCQ (у такій послідовності).	Низька (МТХ); Дуже низька (LEF, SSZ, HCQ)	PICO 5. Чи потрібно рекомендувати дітям з олігоартикулярним ЮІА терапію ХМПРП та чи існує бажана послідовність лікування: МТХ (підшкірно або перорально), LEF, SSZ та/або HCQ?
Біологічні ХМПРП <b>настійно</b> рекомендуються при неналежній відповіді або непереносності НПЗЗ та/або ВСГК та щонайменше 1 традиційного синтетичного ХМПРП. Не існує біологічного ХМПРП вибору.	Дуже низька	PICO 6. Чи потрібно рекомендувати дітям з олігоартикулярним ЮІА біологічну терапію та чи існує бажана послідовність лікування: іФНП, біологічні препарати з іншими механізмами дії?
Для ухвалення рішень щодо лікування <b>умовно</b> рекомендується зважати на фактори ризику несприятливого результату (наприклад, залучення гомілковостопного, променево-зап'ясткового, кульшового, крижово-клубового суглобів та/або СНЩС, наявність ерозивного захворювання або ентезиту, затримка з встановленням діагнозу, підвищені рівні маркерів запалення, симетричне захворювання).	Дуже низька	PICO 9. Чи повинні неналежні прогностичні ознаки ставати причиною зміни парадигми лікування дітей з олігоартикулярним ЮІА?
		PICO 19. Чи повинні неналежні прогностичні ознаки ставати причиною зміни парадигми лікування дітей з ЮІА з активною формою артрити СНЩС?

Використання валідованих показників активності захворювання <b>умовно</b> рекомендується для обґрунтування рішень щодо лікування, особливо для полегшення підходу «Лікування до досягнення мети» (treat-to-target).	Дуже низька	PICO 10. Чи повинні показники активності захворювання ставати причиною зміни парадигми лікування дітей з олігоарткулярним ЮІА?
---	-------------	--

\*ЮІА — ювенільний ідіопатичний артрит; PICO — Пацієнт/Популяція, Втручання, Порівняння та Результати; НПЗЗ — нестероїдні протизапальні засоби; ВСГК — внутрішньосуглобові глюкокортикостероїди; ХМПРП — хворобомодифікуючі протиревматичні препарати; МТХ — метотрексат; LEF — лефлуномід; SSZ — сульфасалазин; HCQ — гідроксихлорохін; іФНП — інгібітор фактора некрозу пухлин; СНЩС — скронево-нижньощелепний суглоб.

### **Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ)**

**Пробне застосування планових НПЗЗ умовно рекомендується як частина початкової терапії при активній формі олігоартриту.**

Уже давно НПЗЗ є основним методом лікування олігоартриту та може полегшити дискомфорт (11-13).

Однак, початкове пробне застосування НПЗЗ має бути короткотривалим через потенційні побічні реакції (наприклад, гастрит, синці) та обмежену ефективність (якщо не вдається досягти неактивного перебігу захворювання). Голосуючі учасники обговорення не змогли дійти згоди щодо належної тривалості початкової терапії перед посиленням лікування, оскільки частина учасників обговорення вважає за краще взагалі уникати застосування НПЗЗ.

***Коментар робочої групи:** консенсусом членів робочої групи був погоджений той факт, що перед посиленням терапії у пацієнтів із олігоартритом доцільне застосування НПЗЗ впродовж 2-4 тижнів. Рішення під час лікування приймається у кожному конкретному випадку індивідуально.*

### **Глюкокортикостероїди**

**Внутрішньосуглобові глюкокортикостероїди (ВСГК) настійно рекомендуються як частина початкової терапії при активній формі олігоартриту.**

**Триамцинолону гексацетонід настійно рекомендується як препарат вибору.**

Попри низьку якість доказів, ВСГК настійно рекомендуються через низький потенціал побічних реакцій та високу імовірність стійкої відповіді на лікування (14,16). Пацієнти та опікуни погодилися з користю ВСГК, але висловили занепокоєння щодо необхідності седації в дітей молодшого віку та пов'язаних з цим ризиків.

Попри загальну низьку оцінку доказових даних, робоча група переконалася на основі опублікованих рандомізованих досліджень та масштабних обсерваційних досліджень (17-19), що триамцинолону гексацетонід призводить до тривалішої клінічної відповіді, ніж триамцинолону ацетонід, що й зумовило надання сильної рекомендації. Впродовж багатьох

років тріамцінолону гексацетонід не був комерційно представленим у США. Однак, нещодавно Управління США з контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів (FDA) дозволило імпортувати одну конкретну форму тріамцінолону гексацетоніду спеціально для внутрішньосуглобових ін'єкцій у пацієнтів з ЮІА, щоб задовольнити цю виявлену незадоволену медичну необхідність.

*Коментар робочої групи: міжнародна непатентована назва лікарського засобу тріамцінолону гексацетонід та тріамцінолону ацетонід - тріамцінолон, який на момент розробки даної клінічної настанови зареєстрований в Україні. Застосування цього лікарського засобу у дітей, відповідно до інструкції для його медичного застосування, має вікові обмеження: «Внутрішньосуглобова ін'єкція або введення у ділянку ураження для дітей віком до 12 років не рекомендується, якщо на те немає чітких показань. Під час лікування слід ретельно спостерігати за ростом та розвитком дитини».*

**Пероральні глюкокортикостероїди умовно не рекомендуються як частина початкової терапії активного олігоартриту.**

Якщо, всупереч рекомендаціям, пероральні ГКС призначаються для швидкого полегшення тяжких симптомів у випадках, коли ВСГК не доступний або недоцільний або до початку дії ХМПРП, лікування повинно бути обмежене найнижчою ефективною дозою впродовж якнайкоротшого періоду (20,21).

### **Традиційні синтетичні ХМПРП (тсХМПРП)**

**Традиційні синтетичні ХМПРП настійно рекомендуються при неналежній відповіді або непереносимості НПЗЗ та/або ВСГК при активній формі олігоартриту.**

**Метотрексат умовно рекомендується, як препарат вибору у порівнянні з лефлуномідом, сульфасалазином або гідроксихлорохіном (у цій послідовності).**

Попри відсутність порівняльних досліджень, метотрексат є препаратом вибору, зважаючи на переважання доказових даних, що свідчать про його довготривалу безпеку та ефективність у дітей (22,24). Оскільки переносимість метотрексату різниться, пропонуються додаткові варіанти лікування (25,28).

Що стосується шляху введення метотрексату, то в настанові щодо лікування поліартриту ЮІА 2019 року умовно рекомендовано підшкірне введення препарату замість перорального (3). Ця рекомендація була умовною, тому що підтверджуючі доказові дані були дуже низької якості, а вибір шляху введення може залежати від уподобань пацієнта. Існує мало підстав вважати, що метотрексат потрібно застосовувати інакше при олігоартриті, ніж у випадку поліартриту.

### **Біологічні ХМПРП (бХМПРП)**

**Біологічні ХМПРП настійно рекомендуються при неналежній відповіді або непереносності НПЗЗ та/або ВСГК, а також принаймні одного тсХМПРП у випадку активної форми олігоартриту.**

#### **Не існує бХМПРП вибору.**

Біологічним ХМПРП віддають перевагу перед комбінованими традиційними синтетичними тсХМПРП або переходом на інший тсХМПРП через більшу імовірність того, що бХМПРП забезпечать швидке та стійке покращення стану при ЮІА (29,30). Хоча комбіновані тсХМПРП використовують для лікування ревматоїдного артриту в дорослих, у дітей ця комбінація, як видається, менш ефективна та гірше переноситься (31). Тому, ця рекомендація є настійною.

Хоча інгібітори фактора некрозу пухлин (іФНП) є найчастіше використовуваними бХМПРП у дітей, (32,34) можна застосовувати й інші бХМПРП з доведеною ефективністю в лікуванні ЮІА. З огляду на відсутність порівняльних досліджень за участі дітей з олігоартритом(35), вибір бХМПРП може визначатися конкретними уподобаннями та обставинами пацієнта/опікуна, за винятком інгібіторів інтерлейкіну-1 (ІЛ-1), які переважно призначають для лікування системного ЮІА (29, 36-38).

### **Фактори ризику несприятливого прогнозу та показники активності захворювання**

Для ухвалення рішень щодо лікування умовно рекомендується зважати на фактори ризику несприятливого результату (наприклад, залучення гомілково-ступневого, променево-зап'ястного, кульшового, крижово-клубового суглобів та/або СНЩС, наявність ерозивного захворювання або ентезиту, затримка з встановленням діагнозу, підвищені рівні маркерів запалення, симетричне захворювання).

**Використання валідованих показників активності захворювання умовно рекомендується для обґрунтування рішень щодо лікування, особливо для полегшення підходу «Лікування до досягнення мети» (treat-to-target).**

Лікування олігоартриту може та повинно бути модифіковане залежно від залучення конкретних суглобів або особливостей захворювання (39,40). Це може включати швидке посилення лікування (наприклад при залученні СНЩС або наявності ерозивного захворювання при поступленні пацієнта) або вибір альтернативних лікарських засобів (наприклад, сульфасалазин або бХМПРП замість метотрексату при сакроілеїті) (3).

Голосуючі учасники обговорення умовно рекомендували формальну оцінку активності захворювання з використанням валідованих показників. Для дитячого артриту існує декілька валідованих показників активності

захворювання (41). Відсутність продемонстрованих переваг конкретних показників та імовірність майбутніх змін призвели до того, що голосуючі учасники обговорення відмовилися надати формальні переваги конкретним показникам. Серед показників, які можна розглянути - це критерії клінічної ремісії Wallace, критерії неактивного захворювання ACR, шкала активності захворювання при ювенільному артриті (JADAS) та клінічна шкала JADAS (42-46).

Підхід «Лікування до досягнення мети» (treat-to-target) отримав значну підтримку при поліартикулярному ЮІА (47); попередні дані продемонстрували його доцільність, а також покращення результатів (48,49). Попри обмежену кількість досліджень при олігоартикулярному ЮІА, можна було б очікувати подібної відповіді. Наявність факторів ризику неналежних результатів може виправдати швидке посилення лікування.

**Коментар робочої групи:** У разі неналежної відповіді у дітей та підлітків з ентезит-асоційованим ЮІА та псоріатичним ювенільним артритом, з проявами олігоартриту, що не відповіли на застосування НПЗЗ, у яких є протипоказання до TNFi або відсутня відповідь на лікування TNFi, можна рекомендувати лікування інгібіторами інтерлейкіну-17, зокрема, **секукінумаб**, оскільки отримані результати контрольованих досліджень, які вже опубліковані (101).

#### **Активна форма артрити СНЩС (рисунок 2, таблиця 4)**

Захворювання СНЩС може бути ізольованим або частиною генералізованого артрити. Лікування артрити СНЩС є критично важливим, оскільки пацієнти/опікуни відзначають значний вплив на якість життя, пов'язану зі здоров'ям порожнини рота, а також труднощі з діагностикою та ефективним фармакологічним лікуванням (50,51). Тому, у цій настанові лікування артрити СНЩС рекомендується незалежно від наявності клінічних симптомів. Хоча для окремих пацієнтів достатнім лікуванням можуть бути НПЗЗ та/або ВСГК, швидке посилення лікування до призначення бХМППП (потенційно в комбінації з тсХМППП) часто є доцільним, з огляду на вплив та згубний характер артрити СНЩС, попри обмеженість доказових даних. (52)

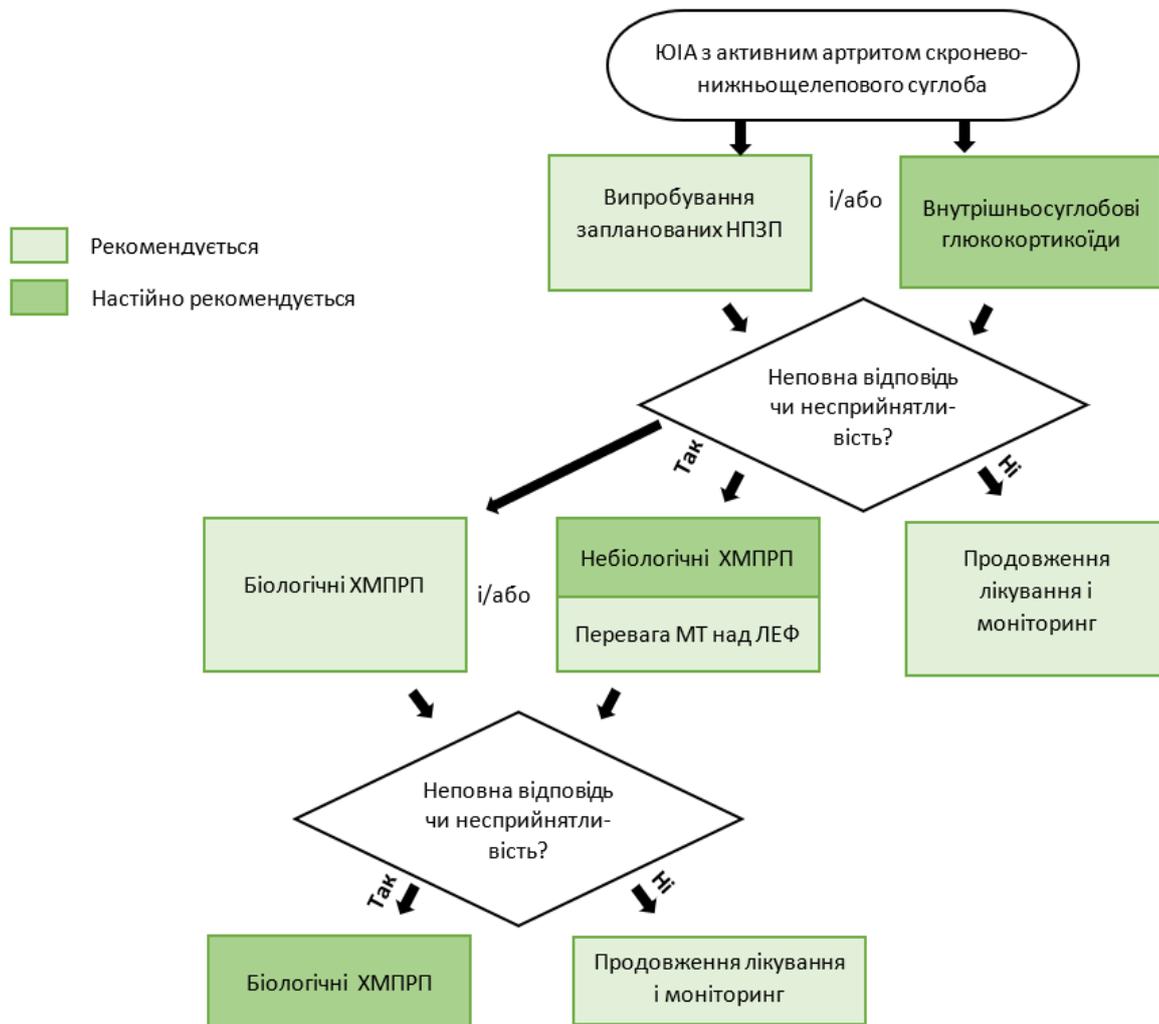
#### **НПЗЗ**

**Пробне застосування планових НПЗЗ умовно рекомендується як частина початкової терапії при активній формі артрити СНЩС.**

Уже давно НПЗЗ є основним методом лікування ЮІА та можуть полегшити дискомфорт (11). Однак, початкове пробне застосування НПЗЗ має бути короткотривалим через потенційні побічні реакції (наприклад, гастрит, синці) та обмежену ефективність (якщо не вдається досягти неактивного перебігу захворювання). Голосуючі учасники обговорення не змогли дійти згоди щодо належної тривалості початкової терапії перед посиленням лікування, оскільки частина учасників обговорення вважає за краще взагалі уникати застосування НПЗЗ.

Рисунок 2.

## Алгоритм лікування артриту скронево-нижньощелепового суглоба



ХМПРП – хворобомодифікуючі протиревматичні препарати, ЛЕФ - лефлуномід, МТ - метотрексат, НПЗП – нестероїдні протизапальні засоби

## Глюкокортикостероїди (ГКС)

**ВСГК умовно рекомендуються як частина початкової терапії при активній формі артриту СНЩС.**

**Не існує препарату вибору.**

ВСГК можуть полегшити симптоми з боку суглобів та допомогти відновити їхню функцію. Ця рекомендація є умовною, оскільки було зареєстровано унікальні серйозні побічні реакції, специфічні для СНЩС, зокрема гетеротопічну осифікацію та порушення росту кісток (52-55). Тому у дітей із симптомами, введення ВСГК для лікування артриту СНЩС потрібно застосовувати з обережністю, бажано у дітей, які вже досягли скелетної зрілості

(53-56). Відсутні порівняльні дані між різними формами ВСГК, призначених для ін'єкцій в СНЩС.

**Таблиця 4. Алгоритм лікування артриту СНЩС\***

Рекомендація	Надійність доказів	База звіту(ів) з доказових даних PICO
Пробне застосування планових НПЗЗ <b>умовно</b> рекомендується, як частина початкової терапії.	Дуже низька	PICO 11. Чи потрібно рекомендувати пробне застосування планових НПЗЗ та чи існує бажаний НПЗЗ для лікування дітей з ЮІА та активною формою артриту СНЩС?
ВСГК <b>умовно</b> рекомендовані, як частина початкової терапії.	Дуже низька	PICO 12. Чи потрібно рекомендувати додавання ВСГК до початкової терапії у дітей з ЮІА та активною формою артриту СНЩС?
Не існує препарату вибору.	Дуже низька	PICO 14. Чи потрібно рекомендувати певний тип ВСГК у дітей з ЮІА та активною формою артриту СНЩС?
ГКС для перорального застосування <b>умовно не</b> рекомендуються, як частина початкової терапії.	Дуже низька	PICO 13. Чи потрібно рекомендувати дітям з ЮІА з активною формою артриту СНЩС додавання пероральних глюкокортикостероїдів до початкової терапії?
тсХМППРП <b>настійно</b> рекомендуються при неналежній відповіді або непереносності НПЗЗ та/або ВСГК.	Дуже низька	PICO 15. Чи потрібно рекомендувати терапію ХМППРП дітям з ЮІА з активною формою артриту СНЩС та чи існує бажана послідовність лікування: МТХ (підшкірно та перорально), LEF, SSZ та/або HCQ?
МТХ <b>умовно</b> рекомендується, як препарат вибору в порівнянні з LEF.		
бХМППРП <b>умовно</b> рекомендуються при неналежній відповіді або непереносності НПЗЗ та/або ВСГК й щонайменше 1 тсХМППРП.	Дуже низька	PICO 16. Чи потрібно рекомендувати системну біологічну терапію та чи існує бажана послідовність лікування: іФНП, біологічними препаратами з іншими механізмами дії у дітей з ЮІА з активною формою артриту СНЩС?
Не існує біологічного препарату вибору.		
При ухваленні рішення щодо лікування <b>умовно</b> рекомендується зважати на неналежні прогностичні ознаки (наприклад, залучення гомілковоступневого, зап'ястного, кульшового, крижово-клубового суглобів та/або СНЩС, наявність ерозивного захворювання або ентезиту, затримка з встановленням діагнозу, підвищені рівні маркерів запалення, симетрична форма захворювання).	Дуже низька	PICO 19. Чи повинні неналежні прогностичні ознаки ставати причиною зміни парадигми лікування дітей з ЮІА з активною формою артриту СНЩС?

\*СНЩС — скронево-нижньощелепний суглоб; PICO — Пацієнт/Популяція, Втручання, Порівняння та Результати; НПЗЗ — нестероїдні протизапальні засоби; ЮІА — ювенільний ідіопатичний артрит; ВСГК — внутрішньосуглобові глюкокортикостероїди; ХМППП — хворобомодифікуючі протиревматичні препарати; MTX — метотрексат; LEF — лефлуномід; SSZ — сульфасалазин; HCQ — гідроксихлорохін; ФНП — фактор некрозу пухлин; іФНП — інгібітор фактора некрозу пухлин.

**ГКС для перорального застосування умовно не рекомендуються, як частина початкової терапії активної форми артриту СНЩС.**

Якщо, всупереч рекомендаціям, ГКС для перорального застосування призначаються для швидкого полегшення тяжких симптомів до початку дії ХМППП, лікування повинно бути обмежене найнижчою ефективною дозою протягом якнайкоротшого періоду (20).

*Коментар робочої групи:* у випадку застосування глюкокортикостероїдів слід розробити чіткий план поступового зменшення дози та припинення прийому препарату.

### **Традиційні синтетичні ХМППП (тсХМППП)**

**тсХМППП настійно рекомендуються при неналежній відповіді або непереносимості НПЗЗ та/або ВСГК при активній формі артриту СНЩС.**

**Метотрексат умовно рекомендується як препарат вибору в порівнянні з лефлуномідом.**

СНЩС — це суглоб високого ризику через значний вплив на повсякденну активність, а отже, рекомендується раннє застосування терапії за допомогою тсХМППП. Обмежена кількість наявних доказових даних підтримує використання метотрексату (57). Однак, оскільки не всі пацієнти добре переносять метотрексат, як альтернативу рекомендується використовувати лефлуномід, якщо потрібно.

### **Біологічні ХМППП**

**бХМППП умовно рекомендуються у випадку неналежної відповіді або непереносимості НПЗЗ та/або ВСГК, а також, принаймні, одного тсХМППП при активній формі артриту СНЩС.**

#### **Не існує бХМППП вибору**

Голосуючі учасники обговорення вирішили не рекомендувати конкретний бХМППП, оскільки поточні дослідження артриту СНЩС були немасштабними та обсерваційними (52,58). Найчастіше застосовували терапію іФНП. Як зазначалося вище, застосування інгібіторів ІЛ-1 обмежується лікуванням системного ЮІА.

*Коментар робочої групи:* для контролю лікування стану ураженого суглоба рекомендується проводити УЗД моніторинг.

### **Системний ЮІА із САМ та без нього (рисунок 3)**

Системний ЮІА відрізняється від усіх інших категорій ЮІА такими симптомами, як гарячка, висип і вісцеральне ураження, тому окремі дослідники вважають його аутозапальним захворюванням (59). Патогенез захворювання та залучення цитокінів при системному ЮІА відрізняється від інших категорій ЮІА (60,62). До 40% випадків системного ЮІА пов'язані із САМ — вторинним гемофагоцитарним синдромом, що є небезпечним для життя ускладненням, котре потребує невідкладного розпізнавання та лікування. САМ проявляється гарячкою, високим рівнем феритину, цитопенією, підвищеними рівнями печінкових ферментів, низьким рівнем фібриногену та високим рівнем тригліцеридів (63,64). Оскільки він може виникнути в будь-який момент протягом перебігу захворювання, необхідний ретельний моніторинг дітей із САМ або без нього на момент первинного звернення.

### **Системний ЮІА без САМ: початкова терапія (таблиця 5)**

#### **Біологічні ХМППП**

**бХМППП (інгібітори ІЛ-1 та ІЛ-6) умовно рекомендовані, як початкова монотерапія при системному ЮІА без САМ**

**Не існує препарату вибору.**

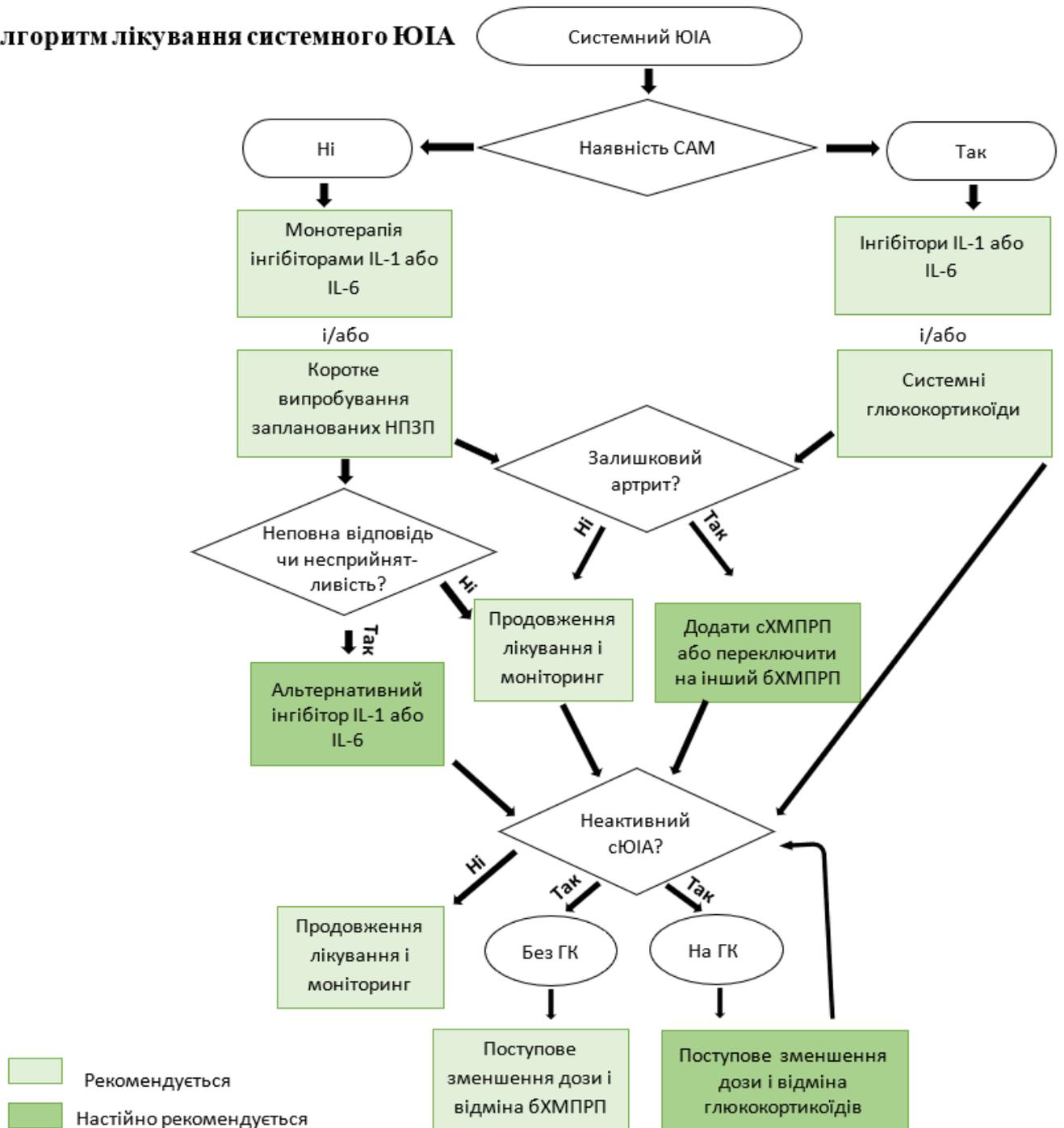
Інгібітори ІЛ-1 та ІЛ-6 — це надзвичайно ефективні засоби лікування системного ЮІА, які добре переносяться (60-62), та швидко впроваджуються в клінічну практику (65,66). Застосування інгібіторів ІЛ-1 та ІЛ-6 для лікування системного ЮІА дозволило значно зменшити використання ГКС (60,61,67). Пацієнти/опікуни погодилися з цією рекомендацією, зважаючи на історичні затримки клінічної відповіді та її обмежений характер і токсичні ефекти інших препаратів, що використовувалися до ери бХМППП.

Частина голосуючих учасників обговорення віддала перевагу початку лікування з препаратів короткої дії, таких як анакінра, але за відсутності РКД не було схвалено жодного препарату вибору. Пацієнти/опікуни відзначили перевагу меншої кількості ін'єкцій, якщо це можливо. Оскільки відповідь на окремі препарати відрізняється, доцільно переходити з одного інгібітора ІЛ-1 та ІЛ-6 на інший у разі потреби через недостатню ефективність або неналежну переносимість.

Було висловлено занепокоєння щодо високолетального захворювання легень, яке спостерігалось в частини дітей із системним ЮІА, більшість з яких отримували лікування бХМППП. Спостережені фактори ризику охоплюють молодший вік із наявністю САМ, реакції на тоцилізумаб в анамнезі та трисомію 21 хромосоми (68,69). Точна етіологія системних ЮІА-асоційованих з захворюванням легень та рекомендації щодо скринінгу залишаються на стадії вивчення.

Рисунок 3.

## Алгоритм лікування системного ЮОІА



бХМППРП – біологічні хворобомодифікуючі протиревматичні препарати, сХМППРП – синтетичні хворобомодифікуючі протиревматичні препарати, ГК – глюкокортикоїди, ІЛ – інтерлейкін, НПЗП – нестероїдні протизапальні засоби, САМ – синдром активації макрофагів

Таблиця 5. Алгоритм лікування системного ЮІА без САМ\*

Рекомендація	Надійність доказів	База звіту(ів) з доказових даних RICO
НПЗЗ <b>умовно</b> рекомендовані, як початкова монотерапія.	Дуже низька	RICO 20. Чи потрібно у пацієнтів з уперше діагностованим системним ЮІА без САМ, які раніше не отримували лікування, як початкову терапію застосовувати лікування, відмінне від ХМПРП (НПЗЗ, глюкокортикостероїди)?
Пероральні ГКС <b>умовно не рекомендуються</b> , як початкова монотерапія. Як початкову монотерапію <b>настійно не рекомендується</b> призначати тсХМПРП.	Дуже низька	RICO 21. Чи потрібно пацієнтам з уперше діагностованим системним ЮІА без САМ, які раніше не отримували лікування, призначати лікування ХМПРП (МТХ, інгібітори кальциневрину), як початкову терапію та чи існує бажана послідовність лікування?
бХМПРП (інгібітори ІЛ-1 та ІЛ-6) <b>умовно</b> рекомендовані, як початкова монотерапія. Не існує препарату вибору.	Дуже низька	RICO 22. Чи потрібно у пацієнтів з уперше діагностованим системним ЮІА без САМ, які раніше не отримували лікування застосовувати біологічне лікування (анакінра, канакінумаб, тоцилізумаб або інші), як початкову терапію та чи існує бажана послідовність лікування?
Інгібітори ІЛ-1 та ІЛ-6 <b>настійно</b> рекомендуються замість монотерапії або комбінації тсХМПРП при неналежній відповіді або непереносності НПЗЗ та/або ГКС.	Дуже низька	RICO 23. Чи потрібно комбінувати небіологічні препарати або розпочинати біологічне лікування у пацієнтів із системним ЮІА без САМ, які не відповідають на початкову терапію небіологічними препаратами (НПЗЗ, ГКС, ХМПРП),?
бХМПРП або тс ХМПРП <b>настійно</b> рекомендуються замість довготривалої терапії ГКС при резидуальному артриті й неповній відповіді на інгібітори ІЛ-1 та/або ІЛ-6. Не існує препарату вибору.	Дуже низька	RICO 27. Чи є довготривала стабільна терапія ГКС ефективнішою за нестероїдне лікування (циклофосфамід, абатацепт, ритуксимаб, внутрішньовенний імуноглобулін (ВВІГ), трансплантація мезенхімальних стовбурових клітин, трансплантація кісткового мозку) у

пацієнтів із системним ЮІА, у яких не досягнуто неактивного перебігу захворювання, попри лікування інгібіторами ІЛ-1 та ІЛ-6, та/або які є хронічно залежними від ГКС, з погляду досягнення неактивного перебігу захворювання, часткової відповіді, росту, можливості поступового зменшення інтенсивності лікування/скасування ГКС, а також з метою зменшення побічних реакцій та мінімізації токсичних ефектів лікарських засобів?

\*ЮІА — ювенільний ідіопатичний артрит; САМ — синдром активації макрофагів; PICO — Пацієнт/Популяція, Втручання, Порівняння та Результати; НПЗЗ — нестероїдні протизапальні засоби; ХМППП — хворобомодифікуючі протиревматичні препарати; МТХ — метотрексат; ІЛ-1 — інтерлейкін-1; ВВІГ — внутрішньовенний імуноглобулін.

У хворих дітей часто спостерігається гострий симптом барабаних паличок, що має викликати негайне занепокоєння (68,69). Однак, голосуючі учасники обговорення відзначили необхідність балансувати ефективність та відносну безпеку бХМППП з рідкісністю цього серйозного ускладнення. Голосуючі учасники обговорення також були мотивовані рівнем ускладнень внаслідок недостатнього лікування системного ЮІА та ГКС-асоційованих токсичних ефектів до появи бХМППП (70, 71).

**Таблиця 6. Алгоритм лікування системного ЮІА із САМ\***

Рекомендація	Надійність доказів	База звіту(ів) з доказових даних PICO
Офіційну рекомендацію не надано	Дуже низька	PICO 24. Чи змінює парадигму лікування в пацієнтів із системним ЮІА наявність субклінічного САМ?
Інгібітори ІЛ-1 та ІЛ-6 <b>умовно</b> рекомендуються замість інгібіторів кальциневрину для досягнення неактивного перебігу захворювання та усунення САМ. ГКС <b>умовно</b> рекомендовані, як частина початкового лікування системного ЮІА із САМ. Не існує препарату вибору. Офіційну рекомендацію не надано	Дуже низька	PICO 25. Чи біологічна терапія є ефективнішою за інгібітори кальциневрину для досягнення неактивного перебігу захворювання та усунення САМ у пацієнтів із системним ЮІА й вираженим САМ?
Офіційну рекомендацію не надано	Дуже низька	PICO 26. Чи додавання інгібітора кальциневрину є ефективнішим за етопозид, ВВІГ або плазмаферез за відсутності відповіді або часткової відповіді на біологічну терапію для досягнення неактивного

бХМПРП або тсХМПРП Дуже низька  
**настійно** рекомендуються замість  
 довготривалої терапії ГКС при  
 резидуальному артриті й неповній  
 відповіді на інгібітори ІЛ-1 та/або  
 ІЛ-6.  
 Не існує препарату вибору.

перебігу захворювання та усунення  
 САМ?

РІСО 27. Чи є довготривала  
 стабільна терапія ГКС ефективнішою  
 за нестероїдне лікування  
 (циклофосфамід, абатацепт,  
 ритуксимаб, ВВІГ, трансплантація  
 мезенхімальних стовбурових клітин,  
 трансплантація кісткового мозку) у  
 пацієнтів із системним ЮІА, у яких не  
 досягнуто неактивного перебігу  
 захворювання, попри лікування  
 інгібіторами ІЛ-1 та ІЛ-6, та/або які є  
 хронічно залежними від ГКС, з  
 погляду досягнення неактивного  
 перебігу захворювання, часткової  
 відповіді, росту, можливості  
 поступового зменшення інтенсивності  
 лікування/скасування ГКС, а також з  
 метою зменшення побічних реакцій і  
 мінімізації токсичних ефектів  
 лікарських засобів?

---

\* ЮІА — ювенільний ідіопатичний артрит; САМ — синдром активації макрофагів; РІСО —  
 Пацієнт/Популяція, Втручання, Порівняння та Результати; ІЛ-1 — інтерлейкін-1; ВВІГ —  
 внутрішньовенний імуноглобулін; ХМПРП — хворобомодифікуючі протиревматичні препарати

## НПЗЗ

**НПЗЗ умовно рекомендовані, як початкова монотерапія системного ЮІА без САМ.**

Дослідження показують, що на монотерапію НПЗЗ відповідає невелика частина пацієнтів із системним ЮІА (72). Пацієнти/опікуни погодилися з проведенням короткотривалого пробного застосування НПЗЗ у таких дітей. Якщо клінічна відповідь не є швидкою та повною, рекомендується швидке посилення терапії. Голосуючі учасники обговорення не змогли дійти згоди щодо належної тривалості початкової терапії перед посиленням лікування оскільки багато учасників обговорення вважають за краще взагалі уникати застосування НПЗЗ при системному ЮІА.

## Глюкокортикостероїди (ГКС)

**ГКС для перорального застосування умовно не рекомендуються, як початкова монотерапія системного ЮІА без САМ.**

У більшості випадків ГКС для перорального застосування не слід застосовувати, як початкову монотерапію в пацієнтів із системним ЮІА без САМ, а якщо вони використовуються, то потрібно обмежитися найнижчою ефективною дозою протягом якнайкоротшого періоду. Ця рекомендація є умовною, оскільки в певних регіонах світу бХМПРП не завжди є

швидкодоступними, а ГКС можуть допомогти контролювати системні та суглобові прояви до початку застосування інгібіторів ІЛ-1 або ІЛ-6.

**Таблиця 7. Системний ЮІА при неактивному перебігу захворювання\***

Рекомендація	Надійність доказів	База звіту(ів) з доказових даних PICO
Поступове зменшення інтенсивності лікування та скасування ГКС <b>настійно</b> рекомендується після досягнення неактивного перебігу захворювання.	Дуже низька	PICO 28. Чи поступове зменшення інтенсивності лікування ГКС/їх скасування ефективніше за продовження довготривалої стабільної ГКС терапії у пацієнтів із системним ЮІА з неактивним перебігом захворювання, які лікуються ГКС для перорального застосування, для запобігання загостренню захворювання та мінімізації побічних реакцій/медикаментозної токсичності?
Поступове зменшення інтенсивності лікування біологічними ХМППП та їх скасування <b>умовно</b> рекомендується після досягнення неактивного перебігу захворювання.	Дуже низька	PICO 29. Чи поступове зменшення інтенсивності лікування шляхом зниження дози є ефективнішим за поступове зменшення інтенсивності лікування шляхом подовження інтервалу між дозами у пацієнтів із системним ЮІА в стадії клінічної ремісії, які отримують біологічну монотерапію, з погляду запобігання загостренню захворювання, розвитку антитіл до лікарських засобів та мінімізації медикаментозної токсичності?

\*ЮІА — ювенільний ідіопатичний артрит; PICO — Пацієнт/Популяція, Втручання, Порівняння та Результати; ХМППП — хворобомодифікуючі протиревматичні препарати.

### Традиційні синтетичні ХМППП

**Як початкову монотерапію при системному ЮІА без САМ настійно не рекомендується застосовувати тсХМППП.**

Ця рекомендація є настійною, попри обмеженість доказових даних, оскільки Голосуюча група відзначила численні немасштабні дослідження системного ЮІА, в яких задокументовано недостатню ефективність у контролі

системних ознак, які зазвичай присутні на початку захворювання, що призводить до постійної потреби в ГКС (66,73). Для дітей з вираженим артритом можна розглянути можливість застосування тсХМПП у комбінації з бХМПП (74). У регіонах, де біологічна терапія не є швидкодоступною, для лікування системного ЮІА застосовують талідомід (75). Однак з огляду на широку доступність бХМПП у Північній Америці та ризики токсичних ефектів талідоміду, використання талідоміду не розглядалося в межах цієї настанови.

***Коментар робочої групи:** у інструкції для медичного застосування лікарського засобу з міжнародною непатентованою назвою талідомід немає показань для лікування ювенільного ідіопатичного артриту у дітей.*

### **Системний ЮІА без САМ: подальша терапія (Таблиця 5)**

**Інгібітори ІЛ-1 та ІЛ-6 настійно рекомендуються замість монотерапії або комбінації з тсХМПП у випадку неналежної відповіді або непереносності НПЗЗ та/або ГКС при системному ЮІА без САМ.**

Більшість лікарів та пацієнтів/опікунів віддали перевагу швидкодіючим інгібіторам ІЛ-1 або ІЛ-6 при недостатній відповіді на НПЗЗ або ГКС (66). Учасників обговорення переконали дослідження, в яких було задокументовано усунення системних симптомів та можливість відміни ГКС (60,76-78).

**бХМПП або тсХМПП настійно рекомендуються замість довготривалої ГКС терапії при резидуальному артриті та неповній відповіді на інгібітори ІЛ-1 та/або ІЛ-6.**

**Не існує препарату вибору.**

З огляду на потенційну токсичність довготривалої ГКС терапії, (20) пацієнти повинні отримувати стероїд-зберігаючі методи лікування резидуального артриту. Існує багато варіантів (наприклад, додавання метотрексату, перехід на абатацепт або іФНП) і є достатньо доказових даних на користь використання ХМПП при системному ЮІА-асоційованому синовіті. (23, 79)

### **Системний ЮІА із САМ: початкова терапія (Таблиця 6)**

Інфекції можуть спровокувати розвиток САМ, тому всі пацієнти із САМ повинні пройти обстеження на наявність інфекції одночасно з початком терапії або до її початку(80, 81).

## **Біологічні ХМППП**

**Інгібітори ІЛ-1 або ІЛ-6 умовно рекомендуються замість інгібіторів кальциневрину для досягнення неактивного перебігу захворювання та усунення САМ при системному ЮІА із САМ.**

**Не існує препарату вибору.**

Інгібітори ІЛ-1 та ІЛ-6 виявилися дуже корисними в лікуванні системного ЮІА та САМ (82-84). Певні учасники обговорення зазначили, що монотерапії може бути недостатньо для тяжкохворих пацієнтів (83). Для контролю САМ у окремих пацієнтів можуть бути необхідними бХМППП в комбінації з ГКС та інгібіторами кальциневрину (85).

## **Глюкокортикостероїди (ГКС)**

**ГКС умовно рекомендовані, як частина початкового лікування системного ЮІА із САМ.**

Переваги ГКС при САМ часто переважають їхні ризики, навіть у пацієнтів, у яких САМ спровоковано інфекцією. Системні ГКС можуть бути необхідними для тяжкохворих пацієнтів, оскільки ці препарати мають швидкий початок дії. Однак, хоча для контролю захворювання може бути необхідною високодозова ГКС терапія, подальше лікування ГКС потрібно обмежити найнижчими ефективними дозами протягом якнайкоротшого періоду. Довготривала ГКС терапія в дітей не є доцільною через вплив на здоров'я та ріст кісток (20).

## **Системний ЮІА із САМ: подальша терапія (Таблиця 6)**

**бХМППП або тсХМППП настійно рекомендуються замість довготривалої ГКС терапії при резидуальному артриті й неповній відповіді на інгібітори ІЛ-1 та/або ІЛ-6.**

**Неактивний системний ЮІА із САМ в анамнезі або без нього. (Таблиця 7)**

**При системному ЮІА настійно рекомендується знижувати дозування ГКС терапії та відмінити її після досягнення неактивного перебігу захворювання.**

Підставою для надання цієї настійної рекомендації є те, що ризик загострення системного ЮІА, який добре контролюється, значно переважає можливу шкоду внаслідок тривалої ГКС терапії, навіть низькодозової (86). Якщо пацієнт одночасно лікується і ХМППП, і ГКС, інтенсивність системної ГКС терапії потрібно поступово зменшувати та скасувати її, перш ніж

намагатися зменшити інтенсивність лікування бХМПРП або тсХМПРП. Невідомо, як скоро після початку застосування або з якою швидкістю їх можна безпечно скасувати в пацієнтів з неактивною формою системного ЮІА.

**Поступове зменшення інтенсивності лікування за допомогою бХМПРП та їх скасування умовно рекомендується після досягнення неактивного перебігу захворювання при системному ЮІА.**

У дітей із системним ЮІА з неактивним перебігом захворювання може бути можливим підтримувати цей неактивний стан за допомогою нижчих доз або відміни бХМПРП (74,87). Незрозуміло, як скоро після досягнення неактивного стану захворювання можна зменшити інтенсивність лікування. Через брак доказових даних не визначено, як саме потрібно поступово зменшувати інтенсивність лікування (наприклад, знижувати дозу чи подовжувати інтервали між дозами), проте пацієнти/опікуни переважно віддають перевагу подовженню інтервалів між дозами.

## Література

1. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, Tolleson-Rinehart S, Cron RQ, DeWitt EM, et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63:465–82.
2. Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, DeWitt EM, Ilowite NT, Kimura Y, et al. 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. *Arthritis Rheum* 2013;65: 2499–512.
3. Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T, Lovell D, Cuello CA, Becker ML, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: therapeutic approaches for non-systemic polyarthritis, sacroiliitis, and enthesitis. *Arthritis Rheumatol* 2019;71:846–63.
4. Angeles-Han ST, Ringold S, Beukelman T, Lovell D, Cuello CA, Becker ML, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the screening, monitoring, and treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Arthritis Rheumatol* 2019;71:864–77.
5. Onel KB, Sheno S. 2021 American College of Rheumatology guideline for the treatment of juvenile idiopathic arthritis (JIA): therapeutic approaches for oligoarthritis, temporomandibular joint arthritis (TMJ), and systemic JIA, medication monitoring, immunizations and non-pharmacologic therapies. Presented at ACR Convergence; 2020 November 3–10; Atlanta, Georgia.
6. Andrews JC, Schunemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines. 15. Going from evidence to recommendation—determinants of a recommendation’s direction and strength. *J Clin Epidemiol* 2013;66:726–35.
7. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso- Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924–6.
8. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development reporting and evaluation in health care. *CMAJ* 2010;182:E839–42.
9. Onel KB, Horton DB, Lovell DJ, Sheno S, Cuello CA, Angeles-Han ST, et al. 2021 American College of Rheumatology guideline for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for nonpharmacologic therapies, medication monitoring, immunizations, and imaging. *Arthritis Rheumatol* 2022. doi: [https:// onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.42036](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.42036). E-pub ahead of print.
10. Petty RE, Southwood TR, Baum J, Bhattay E, Glass DN, Manners P, et al. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. *J Rheumatol* 1998;25:1991–4.
11. Chhabra A, Oen K, Huber AM, Shiff NJ, Boire G, Benseler SM, et al. Real-world effectiveness of common treatment strategies for juvenile idiopathic arthritis: results from a Canadian cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2020;72:897–906.
12. Brik R, Gepstein V, Berkovitz D. Low-dose methotrexate treatment for oligoarticular juvenile idiopathic arthritis nonresponsive to intraarticular corticosteroids. *Clin Rheumatol* 2005;24:612–4.
13. Kvien TK, Hoyeraal HM, Sandstad B. Naproxen and acetylsalicylic acid in the treatment of pauciarticular and polyarticular juvenile rheumatoid arthritis: assessment of tolerance and efficacy in a singlecentre 24-week double-blind parallel study. *Scand J Rheumatol* 1984;13:342–50.
14. Sato JD, Fernandes TA, Nascimento CB, Corrente JE, Saad-Magalhaes C. Probability of remission of juvenile idiopathic arthritis following treatment with steroid joint injection. *Clin Exp Rheumatol* 2014;32:291–6.

15. Marti P, Molinari L, Bolt IB, Seger R, Saurenmann RK. Factors influencing the efficacy of intra-articular steroid injections in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Eur J Pediatr* 2008;167:425–30.
16. Breit W, Frosch M, Meyer U, Heinecke A, Ganser G. A subgroup-specific evaluation of the efficacy of intraarticular triamcinolone hexacetonide in juvenile chronic arthritis. *J Rheumatol* 2000;27: 2696–702.
17. Zulian F, Martini G, Gobber D, Agosto C, Gigante C, Zacchello F. Comparison of intra-articular triamcinolone hexacetonide and triamcinolone acetonide in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:1254–9.
18. Zulian F, Martini G, Gobber D, Plebani M, Zacchello F, Manners P. Triamcinolone acetonide and hexacetonide intra-articular treatment of symmetrical joints in juvenile idiopathic arthritis: a double-blind trial. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:1288–91.
19. Eberhard BA, Sison MC, Gottlieb BS, Ilowite NT. Comparison of the intraarticular effectiveness of triamcinolone hexacetonide and triamcinolone acetonide in treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:2507–12.
20. Guzman J, Kerr T, Ward LM, Ma J, Oen K, Rosenberg AM, et al. Growth and weight gain in children with juvenile idiopathic arthritis: results from the ReACCh-Out cohort. *Pediatr Rheumatol Online J* 2017;15:68.
21. Sadeghi PA, Yahya A, Ziaee V, Moayeri H. Adrenal insufficiency in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA) treated with prednisolone. *J Compr Ped* 2019;10:e64681.
22. Ravelli A, Davi S, Bracciolini G, Pistorio A, Consolaro A, van Dijkhuizen EH, et al. Intra-articular corticosteroids versus intraarticular corticosteroids plus methotrexate in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis: a multicentre, prospective, randomised, openlabel trial. *Lancet* 2017;389:909–16.
23. Albarouni M, Becker I, Horneff G. Predictors of response to methotrexate in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J* 2014;12:35.
24. Bava C, Mongelli F, Pistorio A, Bertamino M, Bracciolini G, Dalpra S, et al. A prediction rule for lack of achievement of inactive disease with methotrexate as the sole disease-modifying antirheumatic therapy in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J* 2019;17:50.
25. Franova J, Fingerhutova S, Kobrova K, Srp R, Nemcova D, Hoza J, et al. Methotrexate efficacy, but not its intolerance, is associated with the dose and route of administration. *Pediatr Rheumatol Online J* 2016;14:36.
26. Imundo LF, Jacobs JC. Sulfasalazine therapy for juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1996;23:360–6.
27. Foeldvari I, Wierk A. Effectiveness of leflunomide in patients with juvenile idiopathic arthritis in clinical practice. *J Rheumatol* 2010;37: 1763–7.
28. Haapasaari J, Kautiainen H, Isomaki H, Hakala M. Hydroxychloroquine does not decrease serum methotrexate concentrations in children with juvenile idiopathic arthritis [letter]. *Arthritis Rheum* 2005;52: 1621–2.
29. Alexeeva E, Dvoryakovskaya T, Denisova R, Sleptsova T, Isaeva K, Chomahidze A, et al. Comparative analysis of the etanercept efficacy in children with juvenile idiopathic arthritis under the age of 4 years and children of older age groups using the propensity score matching method. *Mod Rheumatol* 2019;29:848–55.
30. Anink J, Otten MH, Prince FH, Hoppenreijs EP, Wulffraat NM, Swart JF, et al. Tumour necrosis factor-blocking agents in persistent oligoarticular juvenile idiopathic arthritis: results from the Dutch Arthritis and Biologicals in Children Register. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52:712–7.
31. Tynjala P, Vahasalo P, Tarkiainen M, Kroger L, Aalto K, Malin M, et al. Aggressive combination drug therapy in very early polyarticular juvenile idiopathic arthritis (ACUTE-JIA): a multicentre randomised openlabel clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1605–12.

32. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Cawkwell GD, Silverman ED, Nocton JJ, et al, Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;342:763–9.
33. Mannion ML, Xie F, Horton DB, Ringold S, Correll CK, Dennis A, et al. Biologic switching among non-systemic juvenile idiopathic arthritis patients: a cohort study in the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Registry. *J Rheumatol* 2020;48:1322–9.
34. Armaroli G, Klein A, Ganser G, Ruehlmann MJ, Dressler F, Hospach A, et al. Long-term safety and effectiveness of etanercept in JIA: an 18-year experience from the BiKeR registry. *Arthritis Res Ther* 2020;22:258.
35. Horneff G, Klein A, Klotsche J, Minden K, Huppertz HI, Weller-Heinemann F, et al. Comparison of treatment response, remission rate and drug adherence in polyarticular juvenile idiopathic arthritis patients treated with etanercept, adalimumab or tocilizumab. *Arthritis Res Ther* 2016;18:272.
36. Minden K, Horneff G, Niewerth M, Seipelt E, Aringer M, Aries P, et al. Time of disease-modifying antirheumatic drug start in juvenile idiopathic arthritis and the likelihood of a drug-free remission in young adulthood. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2019;71:471–81.
37. Kearsley-Fleet L, Davies R, Lunt M, Southwood TR, Hyrich KL. Factors associated with improvement in disease activity following initiation of etanercept in children and young people with juvenile idiopathic arthritis: results from the British Society for Paediatric and Adolescent Rheumatology Etanercept Cohort Study. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55:840–7.
38. Ilowite N, Porras O, Reiff A, Rudge S, Punaro M, Martin A, et al. Anakinra in the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: safety and preliminary efficacy results of a randomized multicenter study. *Clin Rheumatol* 2009;28:129–37.
39. Rypdal V, Arnstad ED, Aalto K, Berntson L, Ekelund M, Fasth A, et al. Predicting unfavorable long-term outcome in juvenile idiopathic arthritis: results from the Nordic cohort study. *Arthritis Res Ther* 2018;20:91.
40. Rypdal V, Guzman J, Henrey A, Loughin T, Glerup M, Arnstad ED, et al. Validation of prediction models of severe disease course and non-achievement of remission in juvenile idiopathic arthritis: part 1—results of the Canadian model in the Nordic cohort. *Arthritis Res Ther* 2019;21:270.
41. Trincianti C, Consolaro A. Outcome measures for juvenile idiopathic arthritis disease activity. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2020;72 Suppl:150–62.
42. Wallace CA, Huang B, Bandeira M, Ravelli A, Giannini EH. Patterns of clinical remission in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52:3554–62.
43. Wallace CA, Giannini EH, Huang B, Itert L, Ruperto N, for the Childhood Arthritis Rheumatology Research Alliance (CARRA), the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG), and the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63:929–36.
44. Consolaro A, Ruperto N, Bazso A, Pistorio A, Magni-Manzoni S, Filocamo G, et al. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;61:658–66.
45. McErlane F, Beresford MW, Baildam EM, Chieng SE, Davidson JE, Foster HE, et al. Validity of a three-variable Juvenile Arthritis Disease Activity Score in children with new-onset juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1983–8.
46. Tibaldi J, Pistorio A, Aldera E, Puzone L, El Miedany Y, Pal P, et al. Development and initial validation of a composite disease activity score for systemic juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2020;59:3505–14.
47. Ravelli A, Consolaro A, Horneff G, Laxer RM, Lovell DJ, Wulffraat NM, et al. Treating juvenile idiopathic arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2018; 77:819–28.

48. Klein A, Minden K, Hospach A, Foeldvari I, Weller-Heinemann F, Trauzeddel R, et al. Treat-to-target study for improved outcome in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2020;79: 969–74.
49. Buckley L, Ware E, Kreher G, Wiater L, Mehta J, Burnham JM. Outcome monitoring and clinical decision support in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2020;47:273–81.
50. Rahimi H, Twilt M, Herlin T, Spiegel L, Pedersen TK, Kuseler A, et al. Orofacial symptoms and oral health-related quality of life in juvenile idiopathic arthritis: a two-year prospective observational study. *Pediatr Rheumatol Online J* 2018;16:47.
51. Frid P, Nordal E, Bovis F, Giancane G, Larheim TA, Rygg M, et al. Temporomandibular joint involvement in association with quality of life, disability, and high disease activity in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017;69:677–86.
52. Bollhalder A, Patcas R, Eichenberger M, Muller L, Schroeder-Kohler S, Saurenmann RK, et al. Magnetic resonance imaging followup of temporomandibular joint inflammation, deformation, and mandibular growth in juvenile idiopathic arthritis patients receiving systemic treatment. *J Rheumatol* 2020;47:909–16.
53. Stoll ML, Amin D, Powell KK, Poholek CH, Strait RH, Aban I, et al. Risk factors for intraarticular heterotopic bone formation in the temporomandibular joint in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2018;45:1301–7.
54. Ringold S, Thapa M, Shaw EA, Wallace CA. Heterotopic ossification of the temporomandibular joint in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2011;38:1423–8.
55. Lochbuhler N, Saurenmann RK, Muller L, Kellenberger CJ. Magnetic resonance imaging assessment of temporomandibular joint involvement and mandibular growth following corticosteroid injection in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2015;42:1514–22.
56. Resnick CM, Vakilian PM, Kaban LB, Peacock ZS. Quantifying the effect of temporomandibular joint intra-articular steroid injection on synovial enhancement in juvenile idiopathic arthritis. *J Oral Maxillofac Surg* 2016;74:2363–9.
57. Ince DO, Ince A, Moore TL. Effect of methotrexate on the temporomandibular joint and facial morphology in juvenile rheumatoid arthritis patients. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2000;118:75–83.
58. Stoustrup P, Twilt M, Herlin T. Systemic treatment for temporomandibular joint arthritis in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2020; 47:793–5.
59. Ombrello MJ, Arthur VL, Remmers EF, Hinks A, Tachmazidou I, Grom AA, et al. Genetic architecture distinguishes systemic juvenile idiopathic arthritis from other forms of juvenile idiopathic arthritis: clinical and therapeutic implications. *Ann Rheum Dis* 2017;76:906–13.
60. De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, Kenwright A, Wright S, Calvo I, et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med* 2012;367:2385–95.
61. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, Constantin T, Wulffraat N, Horneff G, et al. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med* 2012;367:2396–406.
62. Pascual V, Allantaz F, Arce E, Punaro M, Banchereau J. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *J Exp Med* 2005;201:1479–86.
63. Ravelli A, Minoia F, Davi S, Horne A, Bovis F, Pistorio A, et al. 2016 classification criteria for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation collaborative initiative. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:566–76.
64. Minoia F, Davi S, Horne A, Demirkaya E, Bovis F, Li C, et al. Clinical features, treatment, and outcome of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile

idiopathic arthritis: a multinational, multicenter study of 362 patients. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66:3160–9.

65. DeWitt EM, Kimura Y, Beukelman T, Nigrovic PA, Onel K, Prahalad S, et al. Consensus treatment plans for new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:1001–10.

66. Kimura Y, Grevich S, Beukelman T, Morgan E, Nigrovic PA, Mieszkalski K, et al. Pilot study comparing the Childhood Arthritis & Rheumatology Research Alliance (CARRA) systemic juvenile idiopathic arthritis consensus treatment plans. *Pediatr Rheumatol Online J* 2017;15:23.

67. Vastert SJ, de Jager W, Noordman BJ, Holzinger D, Kuis W, Prakken BJ, et al. Effectiveness of first-line treatment with recombinant interleukin-1 receptor antagonist in steroid-naïve patients with new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis: results of a prospective cohort study. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:1034–43.

68. Schulert GS, Yasin S, Carey B, Chalk C, Do T, Schapiro AH, et al. Systemic juvenile idiopathic arthritis–associated lung disease: characterization and risk factors. *Arthritis Rheumatol* 2019;71:1943–54.

69. Saper VE, Chen G, Deutsch GH, Guillerman RP, Birgmeier J, Jagadeesh K, et al. Emergent high fatality lung disease in systemic juvenile arthritis. *Ann Rheum Dis* 2019;78:1722–31.

70. Bsila RS, Inglis AE, Ranawat CS. Joint replacement surgery in patients under thirty. *J Bone Joint Surg Am* 1976;58:1098–104.

71. Mertelsmann-Voss C, Lyman S, Pan TJ, Goodman SM, Figgie MP, Mandl LA. US trends in rates of arthroplasty for inflammatory arthritis including rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, and spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:1432–9.

72. Sura A, Failing C, Sturza J, Stannard J, Riebschleger M. Patient characteristics associated with response to NSAID monotherapy in children with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J* 2018;16:2.

73. Woo P, Southwood TR, Prieur AM, Doré CJ, Grainger J, David J, et al. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:1849–57.

74. Ter Haar NM, van Dijkhuizen EHP, Swart JF, van Royen-Kerkhof A, El Idrissi A, Leek AP, et al. Treatment to target using recombinant interleukin-1 receptor antagonist as first-line monotherapy in newonset systemic juvenile idiopathic arthritis: results from a five-year follow-up study. *Arthritis Rheumatol* 2019;71:1163–73.

75. Lehman TJ, Schechter SJ, Sundel RP, Oliveira SK, Huttenlocher A, Onel KB. Thalidomide for severe systemic onset juvenile rheumatoid arthritis: a multicenter study. *J Pediatr* 2004;145:856–7.

76. Ruperto N, Quartier P, Wulffraat N, Woo P, Ravelli A, Mouy R, et al. A phase II, multicenter, open-label study evaluating dosing and preliminary safety and efficacy of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis with active systemic features. *Arthritis Rheum* 2012; 64:557–67.

77. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff AO, Kimura Y, Li S, Hashkes PJ, et al. Long-term safety and efficacy of riloncept in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2013;65:2486–96.

78. Quartier P, Allantaz F, Cimaz R, Pillet P, Messiaen C, Bardin C, et al. A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial). *Ann Rheum Dis* 2011;70:747–54.

79. Otten MH, Prince FH, Anink J, Ten Cate R, Hoppenreijns EP, Armbrust W, et al. Effectiveness and safety of a second and third biological agent after failing etanercept in juvenile idiopathic arthritis: results from the Dutch National ABC Register. *Ann Rheum Dis* 2013;72:721–7.

80. Davies SV, Dean JD, Wardrop CA, Jones JH. Epstein-Barr virus-associated haemophagocytic syndrome in a patient with juvenile chronic arthritis. *Br J Rheumatol* 1994;33:495–7.
81. McPeake JR, Hirst WJ, Brind AM, Williams R. Hepatitis A causing a second episode of virus-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis in a patient with Still's disease. *J Med Virol* 1993;39:173–5.
82. Aytac S, Batu ED, Unal S, Bilginer Y, Cetin M, Tuncer M, et al. Macrophage activation syndrome in children with systemic juvenile idiopathic arthritis and systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 2016;36:1421–9.
83. Elovely EM, Weiser P, Crayne CB, Haines H, Mannion ML, Stoll ML, et al. Benefit of anakinra in treating pediatric secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Arthritis Rheumatol* 2020;72:326–34.
84. Ohmura SI, Uehara K, Yamabe T, Tamechika S, Maeda S, Naniwa T. Successful use of short-term add-on tocilizumab for refractory adult-onset still's disease with macrophage activation syndrome despite treatment with high-dose glucocorticoids, cyclosporine, and etoposide. *Mod Rheumatol Case Rep* 2020;4:202–7.
85. Sonmez HE, Demir S, Bilginer Y, Ozen S. Anakinra treatment in macrophage activation syndrome: a single center experience and systemic review of literature. *Clin Rheumatol* 2018;37:3329–35.
86. Shenoi S, Nanda K, Schulert GS, Bohnsack JF, Cooper AM, Edghill B, et al. Physician practices for withdrawal of medications in inactive systemic juvenile arthritis, Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) survey. *Pediatr Rheumatol Online J* 2019;17:48.
87. Quartier P, Alexeeva E, Tamas C, Chasnyk V, Wulffraat N, Palmblad K, et al. Tapering canakinumab monotherapy in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis in clinical remission: results from an open-label, randomized phase IIIb/IV study. *Arthritis Rheumatol* 2020;73:336–46.
88. Rice JB, White AG, Scarpati LM, Wan G, Nelson WW. Long-term systemic corticosteroid exposure: a systematic literature review. *Clin Ther* 2017;39:2216–29.
89. Zak M, Pedersen FK. Juvenile chronic arthritis into adulthood: a long-term follow-up study. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39: 198–204.
90. Oen K, Malleson PN, Cabral DA, Rosenberg AM, Petty RE, Cheang M. Disease course and outcome of juvenile rheumatoid arthritis in a multicenter cohort. *J Rheumatol* 2002;29:1989–99.
91. Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Aihara Y, Takei S, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet* 2008;371:998–1006.
92. Al-Matar MJ, Petty RE, Tucker LB, Malleson PN, Schroeder ML, Cabral DA. The early pattern of joint involvement predicts disease progression in children with oligoarticular (pauciarticular) juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:2708–15.
93. US Food and Drug Administration. Current and resolved drug shortages and discontinuations reported to FDA: triamcinolone hexacetonide. URL: [https://www.accessdata.fda.gov/scripts/drugshortages/dsp\\_ActiveIngredientDetails.cfm?AI=Triamcinolone%20Hexacetonide%20Injectable%20Suspension%20\(Aristospan\)&st=c](https://www.accessdata.fda.gov/scripts/drugshortages/dsp_ActiveIngredientDetails.cfm?AI=Triamcinolone%20Hexacetonide%20Injectable%20Suspension%20(Aristospan)&st=c).
94. Lipstein EA, Muething KA, Dodds CM, Britto MT. “I’m the one taking it”: adolescent participation in chronic disease treatment decisions. *J Adolesc Health* 2013;53:253–9.
95. Lipstein EA, Lovell DJ, Denson LA, Kim SC, Spencer C, Britto MT. Parents’ information needs and influential factors when making decisions about TNF- $\alpha$  inhibitors. *Pediatr Rheumatol Online J* 2016; 14:53.
96. Foster HE, Marshall N, Myers A, Dunkley P, Griffiths ID. Outcome in adults with juvenile idiopathic arthritis: a quality of life study. *Arthritis Rheum* 2003;48:767–75.

97. Gomez-Ramirez O, Gibbon M, Berard R, Jurencak R, Green J, Tucker L, et al. A recurring rollercoaster ride: a qualitative study of the emotional experiences of parents of children with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J* 2016;14:13.
98. Brunner HI, Schanberg LE, Kimura Y, Dennis A, Co DO, Colbert RA, et al. New medications are needed for children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2020;72:1945–51.
99. Glerup M, Rypdal V, Arnstad ED, Ekelund M, Peltoniemi S, Aalto K, et al. Long-term outcomes in juvenile idiopathic arthritis: eighteen years of follow-up in the population-based Nordic Juvenile Idiopathic Arthritis Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2020;72:507–16.
100. Guzman J, Oen K, Huber AM, Duffy KW, Boire G, Schiff N, et al. The risk and nature of flares in juvenile idiopathic arthritis: results from the ReACCh-Out cohort. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1092–8.
101. Brunner HI, Foeldvari I, Alexeeva E, Ayaz NA, Penades IC, Kasapcopur O, et al. Secukinumab in enthesitis-related arthritis and juvenile psoriatic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, treatment withdrawal, phase 3 trial. *Ann Rheum Dis*. 2023 Jan;82(1):154-160.

## 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis.

**Поліартрит.** Ця група включає дітей з ЮІА та поліартритом ( $\geq 5$  будь-коли уражених суглобів) та може включати дітей з різних категорій ЮІА, але не включає дітей із системним артритом або сакроіліїтом. Ця Настанова не призначена для лікування дітей із супутніми позасуглобовими проявами (наприклад, псоріаз, увеїт, запальні захворювання кишечника), які також можуть впливати на рішення щодо лікування. Враховуючи неоднорідність пацієнтів з ЮІА та поліартритом, комісії експертів і групи для голосування спочатку розділили пацієнтів на групи лікування, використовуючи комбінації наступних категорій:

1) наявність або відсутність факторів ризику тяжкості захворювання та потенційно більш рефрактерного перебігу захворювання,

2) низька активність захворювання проти помірної/високої активності захворювання.

Фактори ризику визначалися, як наявність одного або двох з наступного: позитивні антитіла до циклічних цитрулінованих пептидів або пошкодження суглобів. Оцінка активності ювенільного артрити за шкалою Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS) була запропонована, як засіб класифікації активності захворювання, з визнанням того, що існує низка версій, і що перевірка ще не є повністю завершеною, і граничні показники можуть змінюватися (23-27).

Активний суглоб вважався суглоб згідно визначення ACR: наявність набряку (не через неактивний синовіт чи збільшення кісткової тканини) або, якщо набряку немає, обмеження рухів, що супроводжується болем, чутливістю або тим і іншим (28,29). Комісія для голосування використовувала шкалою клінічного JADAS, що базується на оцінці 10 суглобів (сJADAS-10) з пороговим значенням  $\leq 2,5$  проти  $> 2,5$  для визначення низької проти високої/помірної активності захворювання. Низьку активність захворювання далі визначали як сJADAS-10  $\leq 2,5$  та  $\geq 1$  суглоба з активним захворюванням, щоб переконатися, що активний артрит також присутній. Помірна та висока активність захворювання розглядалися разом, оскільки вважалося, що підходи до лікування будуть подібними (30). сJADAS-10 є сумою загальної кількості активних суглобів (максимум 10), загальної оцінки лікарем активності захворювання (шкала 0–10) і загальної оцінки самопочуття пацієнта/батьків (шкала 0–10). Було також визнано, що одним із обмежень JADAS є відсутність стандартизації глобальних оцінок лікаря та батьків. Тому рекомендується інтерпретувати JADAS у контексті клінічної картини, а не вважати його абсолютним визначальним фактором активності захворювання.

Оскільки в кінцевому підсумку було доступно мало даних для підтримки різних підходів до лікування з урахуванням факторів ризику та категорій активності захворювання, пацієнтів часто групували разом, щоб надати

рекомендації. Кілька випадків, коли комісія для голосування робила різні рекомендації на основі активності захворювання або факторів ризику, чітко зазначаються.

**Сакроілеїт:** До цієї групи входять пацієнти з активним сакроілеїтом, які, швидше за все, будуть класифіковані такими категоріями Міжнародної ліги ревматологічних асоціацій (ILAR), як артрит, пов'язаний з ентезитом, псоріатичний артрит і недиференційований артрит, але можуть включатися також до інших категорій ILAR IIA. До цієї групи слід включати пацієнтів, які окрім активного сакроілеїту можуть мати або не мати активне захворювання периферичних суглобів та/або ентезит. Очікується, що пацієнти з периферичним спондилоартритом і без сакроілеїту будуть лікуватися, використовуючи рекомендації щодо поліартриту, включені до цього оновлення, або існуючі рекомендації щодо лікування олігоартриту при ЮІА з Настанов АСР за ЮІА 2011 (15), залежно від кількості залучених суглобів. Для цілей цих настанов вважалося, що пацієнти мають активний сакроілеїт, якщо у них попередні або поточні результати МРТ відповідали сакроілеїту разом із результатами клінічного обстеження, що відповідали сакроілеїту (наприклад, біль при прямій пальпації SI-суглобів) та/або за повідомленнями пацієнтів щодо симптомів запального болю в спині.

**Ентезит:** Ця група включає пацієнтів з ентезитами (місця приєднання сухожилля до кістки), які також, швидше за все, належатимуть до категорій ILAR, пов'язаних з ентезит-артритом, псоріатичним артритом та недиференційованим артритом, але можуть включати пацієнтів з будь-якої з категорій ILAR IIA. Пацієнти, включені до цієї настанови, можуть мати або не мати супутнього активного периферичного артрити або сакроілеїту, але рекомендації щодо ентезиту призначені для застосування до пацієнтів з ізольованим або активним ентезитом, незважаючи на адекватний контроль інших проявів захворювання. Для цілей цих настанов активний ентезит – це чутливість та/або набряк ентезів, які, за визначенням лікаря, потребують медичного лікування.

**Втручання.** Фармакологічні та нефармакологічні методи лікування наведені в Таблиці 8. Розглядалися ГКС, як для внутрішньосуглобового введення, так і для перорального застосування. Для цілей рекомендацій проміжний курс пероральних глюкокортикоїдів був визначений як короткий курс (<3 місяців), призначений для швидкого контролю активності захворювання під час ескалації DMARD або біологічної терапії, використовуючи найкоротшу можливу тривалість і найнижчу дозу, що необхідні для контролю симптомів. Тривалість перехідної терапії, ймовірно, в першу чергу визначатиметься очікуваним часом початку дії іншого DMARD або біологічного лікування. Оптимальним дослідженням метотрексату вважали 3 місяці; однак, якщо через 6–8 тижнів не спостерігалось відповіді або була

мінімальна, було погоджено, що зміна або додавання терапії може бути доцільним.

**РІСО А.1. НПЗЗ умовно рекомендуються як допоміжна терапія.** Ця рекомендація є умовною через дуже низьку якість доказів і врахування переваг пацієнтів і опікунів, особливо занепокоєння щодо побічних ефектів ліків. Загалом вважають, що НПЗЗ підходять для лікування симптомів, особливо на початку або для посилення терапії DMARD або біологічними препаратами(33-35). Було визнано, що НПЗЗ не підходять. як монотерапія хронічного персистуючого синовііту.

**РІСО А.2–А.3. Застосування метотрексату умовно рекомендується перед лефлуномідом або сульфасалазином.**

**Лефлуномід.** Якість підтверджуючих доказів для цієї рекомендації була помірною. Рекомендація надавати перевагу метотрексату перед лефлуномідом пояснюється більшим обсягом даних, що підтверджують ефективність метотрексату. Комісія для голосування також особливо відзначила відсутність даних щодо дозування, безпеки та ефективності лефлуноміду у дітей віком до 3 років і відсутність довгострокових даних щодо безпеки лефлуноміду загалом для дітей з поліартритом (36,37). Крім того, наразі немає рідкої форми цього препарату, що може ускладнити застосування, особливо у дітей молодшого віку.

**Сульфасалазин.** Рекомендація щодо призначення метотрексату замість сульфасалазину є умовною, оскільки підтверджуючі докази дуже низької якості, порівняльних досліджень немає, і є більше даних, що підтверджують ефективність метотрексату. Комісія для голосування також висловила занепокоєння щодо безпеки сульфасалазину порівняно з метотрексатом, зокрема щодо ризику синдрому Стівенса-Джонсона та пригнічення кісткового мозку (34,35).

Незважаючи на те, що метотрексат умовно рекомендовано до кожної з цих терапій, важливо зазначити, що батьки та учасники пацієнтського голосування заявили, що хотіли б бути проінформованими щодо доступних альтернатив метотрексату, оскільки побічні ефекти метотрексату, зокрема шлунково-кишкова непереносимість, дуже обмежують деяких дітей.

**РІСО А.4. Застосування підшкірного метотрексату умовно рекомендується перед метотрексатом для перорального застосування.** Ця рекомендація є умовною, оскільки підтверджуючі докази дуже низької якості, і переваги пацієнта можуть керувати вибором шляху введення. (38-45). Сила рекомендації також відображає досвід Групи для голосування, відсутність впевненості щодо відмінностей у частоті побічних ефектів між 2 способами введення, розгляд даних, що свідчать про різну біодоступність перорального метотрексату (особливо у вищих дозах), і мету оптимізації ефективності метотрексату до ескалації терапії (46,47).

**PICO A.5. ГКС для внутрішньосуглобового ведення умовно рекомендовані, як допоміжна терапія.** Ця рекомендація є умовною, враховуючи те, що підтвердуючі докази дуже низької якості та в основному були отримані у дітей з олігоартритом, а також враховувався різний досвід і переваги батьків і пацієнтів щодо процедури, яка може вимагати седації або бути болючою.(48) Крім того, внутрішньосуглобові ін'єкції ГКС можуть бути невідповідним підходом до лікування великої кількості суглобів або суглобів, які були ліковані таким методом кілька разів; Ескалація системної терапії може бути кращою в цих ситуаціях. Комісія для голосування також запропонувала більш ретельно розглядати внутрішньосуглобові ін'єкції ГКС, коли артрит перешкоджає пересуванню або іншим чином заважає важливим повсякденним заняттям і потрібен більш швидкий контроль захворювання.

**Таблиця 1. Загальні рекомендації щодо лікування дітей та підлітків з ЮІА та поліартритом\***

Рекомендація	Рівень доказовості
<b>Кожній рекомендації передують фрази:</b>	
<b>«У дітей та підлітків з ЮІА та активним поліартритом...»</b>	
<b>НПЗЗ</b>	
• НПЗЗ умовно рекомендуються як допоміжна терапія (PICO A.1).	Дуже низький
<b>DMARDs</b>	
• Використання метотрексату умовно рекомендується замість лефлуноміду або сульфасалазину (PICO A.2, A 3)	Середній (лефлуномід); Дуже низький (сульфасалазин)
• Використання метотрексату для підшкірного введення умовно рекомендовано перед метотрексатом для перорального прийому (PICO A.4)	Дуже низький
<b>Глюкокортикоїди (ГКС)</b>	
• ГКС для внутрішньосуглобового введення умовно рекомендовані, як допоміжна терапія (PICO A.5).	Дуже низький
• Тріамцинолону гексацетонід <b>настійно</b> рекомендується замість тріамцинолону ацетоніду для внутрішньосуглобових ін'єкцій ГКС (PICO A.6).-	Помірний
• Перехідна терапія з обмеженим курсом ГКС для перорального прийому (<3 місяців) на початку або ескалація терапії у пацієнтів з високою або помірною активністю захворювання умовно рекомендована. (PICO A.7).†	Дуже низький
Перехідна терапія може бути найбільш корисною в умовах обмеженої рухливості та/або значних симптомів	
• Умовно не рекомендують супутню терапію обмеженим курсом	Дуже низький

ГКС для перорального прийому

(<3 місяців) у пацієнтів із низькою активністю захворювання (PICO A.8).

• **Настійно не** рекомендується додавати хронічно низькі дози ГКС, незалежно від факторів ризику або активності захворювання (PICO A.9).

Дуже низький

### Біологічні DMARDs

• У дітей та підлітків з ЮІА та поліартритом починають лікування біологічними препаратами

(етанерцепт, адалімумаб, голімумаб, абатацепт або тоцилізумаб)

комбінована терапія з

DMARD умовно рекомендовано замість біологічної монотерапії (PICO A.10, A.11, A.12, A.13, A.14).

Дуже низький (етанерцепт, голімумаб); низький (абатацепт, тоцилізумаб); помірний (адалімумаб)

• Для інфліксимабу **настійно** рекомендується комбінована терапія з DMARD (PICO A.15).

Низький

### Фізична терапія та ерготерапія

• У дітей і підлітків з ЮІА та поліартритом, які мають ризик

функціональних обмежень, використання фізіотерапії та/або трудотерапії умовно рекомендовано (PICO A.16, PICO A.17).

Низький (фізична терапія); дуже низький (профес терапія)

\*ЮІА = ювенільний ідіопатичний артрит; НПЗЗ = нестероїдні протизапальні засоби; PICO = пацієнт/популяція, втручання, порівняння та результати; DMARD = протиревматичні препарати, що модифікують захворювання.

† Проміжний курс пероральних ГКС був визначений як короткий курс (<3 місяців) пероральних ГКС, призначений для швидкого контролю активності захворювання під час початку або ескалації терапії. Адекватним випробуванням метотрексату вважали 3 місяці. Якщо через 6–8 тижнів не спостерігається жодної або мінімальної відповіді, було погоджено зміну або додавання терапії

## Таблиця 2. Загальні рекомендації щодо початкового та подальшого лікування дітей та підлітків з ЮІА та поліартритом\*

Рекомендація†	Рівень доказовості
<b>Кожній рекомендації передують фрази:</b>	
<b>«У дітей та підлітків з ЮІА та активним поліартритом...»</b>	
<b>Початкова терапія</b>	
Усі пацієнти	
• <b>Настійно</b> рекомендується початкова терапія DMARD замість монотерапії НПЗЗ (PICO B.1).	Помірний
• Використання монотерапії метотрексатом, як початкової терапії умовно рекомендовано замість потрібної DMARD терапії (PICO B.2).	Низький
Пацієнти без факторів ризику:†	

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Початкова терапія з DMARD умовно рекомендована замість біологічних (PICO B.3).</li> </ul>	Низький
<p>Пацієнти з факторами ризику:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Початкова терапія DMARD умовно рекомендована замість біологічних препаратів, визнаючи наявність ситуації, коли початкова терапія, яка включає біологічні препарати, може бути перевагою (PICO B.4).</li> </ul> <p>Початкова біологічна терапія може бути розглянута для пацієнтів з факторами ризику та залученням суглобів високого ризику (наприклад, шийного відділу хребта, зап'ястка або стегна), висока активність захворювання та/або захворювання, які, за оцінкою лікаря, високий ризик інвалідизації суглобів</p>	Низький
<p><b>Подальша терапія: низька активність захворювання (сJADAS-10 <math>\leq 2,5</math> і <math>\geq 1</math> активний суглоб)</b></p> <p>Для дітей, які отримують DMARD та/або біологічні препарати:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ескалація терапії умовно рекомендована замість відсутності ескалації терапії (PICO B.5, B.6).</li> </ul> <p>Ескалація терапії може включати: внутрішньосуглобове введення ГКС, оптимізацію дози DMARD, випробування метотрексату, якщо його не було зроблено, і додавання або зміна біологічного препарату.</p>	Дуже низький

---

**Подальша терапія: помірна/висока активність захворювання (сJADAS-10  $> 2,5$ )**

<p>Якщо пацієнт отримує монотерапію DMARD:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Додавання біологічного препарату до оригінального DMARD умовно рекомендується замість переходу на другий DMARD (PICO B.7).</li> <li>• Додавання біологічного препарату умовно рекомендовано замість переходу на потрібну терапію DMARD (PICO B.8).</li> </ul>	Низький
<p>Якщо пацієнт отримує перший TNFi (<math>\pm</math> DMARD):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Перехід на біологічний препарат без TNFi (тоцилізумаб або абатацепт) умовно рекомендується замість переходу до другого TNFi (PICO B.9).</li> </ul> <p>Другий TNFi може бути доцільним для пацієнтів із хорошою початковою відповіддю на їх перший TNFi (тобто вторинна невдача)</p>	Дуже низький
<p>Якщо пацієнт отримує другий біологічний препарат:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Використання TNFi, абатацепту або тоцилізумабу (залежно від попередніх отриманих біопрепаратів) умовно рекомендовано виправлено в порівнянні з ритуксимабом (PICO B.10).</li> </ul>	Дуже низький

\* Надається активність захворювання (помірна/висока та низька), як визначено клінічною оцінкою активності захворювання неповнолітніх на основі 10 суглобів (сJADAS-10). як загальний параметр і повинен інтерпретуватися в рамках клінічного контексту. TNFi = фактор некрозу пухлини (етанерцепт, адалімумаб, інфліксимаб, голімумаб) (інші визначення див. у таблиці 3).

† Фактори ризику включають наявність будь-якого з наступного: позитивні антитіла до циклічних цитрулінованих пептидів, позитивний ревматоїдний фактор або наявність пошкодження суглобів. Адекватним випробуванням метотрексату вважали 3 місяці. Якщо через 6–8 тижнів не спостерігається жодної або мінімальної відповіді, було погоджено зміну або додавання терапії. Для цілей цих рекомендацій потрібна терапія DMARD – це метотрексат, сульфасалазин і

гідроксихлорохін. Термін біологічний препарат відноситься до TNFi, абатацепту або тоцилізумабу для кожної з рекомендацій, за винятком PICO B.10, яка включає ритуксимаб. Рекомендується спільне прийняття рішень між лікарем, батьками та пацієнтом, включно з обговоренням рекомендованих методів лікування та потенційних альтернатив, коли розпочинається або посилюється лікування.

**PICO A.6.** *Тріамцінолону гексацетонід **настійно** рекомендовано замість тріамцінолону ацетоніду для внутрішньосуглобових ін'єкцій ГКС. Якість підтверджуючих доказів для цієї рекомендації була помірною.*(49) Ця рекомендація була додатково підтверджена обсерваційними дослідженнями, які показали покращення результатів тріамцінолону гексацетоніду при олігоарткулярному ЮІА та ревматоїдному артриті (РА).(50,51) Члени комісії для голосування особливо відзначили їхнє послідовне та неодноразове спостереження повнішої та більшої тривалості клінічної відповіді без збільшення побічних ефектів при застосуванні тріамцінолону гексацетоніду порівняно з тріамцінолону ацетонідом. Група батьків та пацієнтів поголосуванню також підтримала це рішення на підставі рекомендації.

**PICO A.7.** *Умовно рекомендується допоміжна терапія з обмеженим курсом пероральних ГКС (<3 місяців) на початку або при посиленні терапії у пацієнтів із високою або помірною активністю захворювання. Ця рекомендація є умовною через дуже низьку якість підтверджуючих доказів та відомі ризики, пов'язані із системним лікуванням ГКС. Батьки та пацієнти погодилися, що перехідна терапія була прийнятною в цій ситуації. Супутня терапія ГКС найбільшу користь може мати в умовах високої активності захворювання, обмеженої рухливості та/або значних симптомів.*

**PICO A.8.** *Умовна рекомендація **проти** перехідної терапії з обмеженим курсом пероральних ГКС (<3 місяців) у пацієнтів із низькою активністю захворювання. Якість доказів для цієї рекомендації була дуже низькою. В цьому випадку кращим вважається внутрішньосуглобове введення ГКС.*

**PICO A.9.** *Настійно **не** рекомендується додавання постійних низьких доз ГКС, незалежно від факторів ризику чи активності захворювання. Якість підтверджуючих доказів для цієї рекомендації була дуже низькою. Однак, рекомендація була сильною, враховуючи відомі побічні ефекти тривалого системного лікування ГКС у дітей, зокрема пригнічення росту, збільшення ваги, остеопенію та катаракту, а також наявність інших варіантів лікування. Комісія для голосування погодилася, що в умовах низької активності захворювання цільові ін'єкції в суглоби можуть бути більш доречними (PICO A.5). За умов помірної або високої активності захворювання більш доцільним є посилення DMARD або біологічної терапії.*

**PICO A.10–A.14.** *У дітей та підлітків з ЮІА і поліартритом, початкове лікування біологічними препаратами (етанерцепт, адалімумаб, голімумаб, абатацепт або тоцилізумаб), комбінована терапія з DMARD умовно*

*рекомендоване замість монотерапії біологічними препаратами.* Ця рекомендація призначена для пацієнтів, які починають біологічні препарати для додаткового контролю захворювання, і не призначена для пацієнтів, які можуть скорочувати терапію через неактивне захворювання, для яких послаблення або відміна DMARD під час продовження біологічної терапії може бути відповідною стратегією. Наявні докази стосуються комбінованої терапії з метотрексатом, але жодних доказів щодо інших DMARDs немає. Існувала варіабельність якості підтверджуючих доказів для препаратів, починаючи від дуже низького (етанерцепт, голіумаб) до низького (абатацепт або тоцилізумаб) і помірного (адаліумаб). (28,52–66) Потенційна користь лікування метотрексатом для запобігання утворенню антитіл до адаліумабу була включена до дискусії щодо одночасного застосування DMARD з цим препаратом.(60) Загальна рекомендація є умовною на основі якості підтверджуючих доказів і змінних уподобань батьків і пацієнтів, враховуючи тягар прийому кількох ліків і занепокоєння щодо непереносимості метотрексату. Комісія для голосування визнала, що можуть бути ситуації, коли біологічна монотерапія також прийнятна, особливо в умовах адекватного контролю захворювання або непереносимості метотрексату.

**PICO A.15.** *Комбінована терапія з DMARD є **настійно** рекомендованою для інфліксімабу.* Використання інфліксімабу в поєднанні з DMARD було наполегливою рекомендацією, незважаючи на низьку якість доказів, насамперед з огляду на більший досвід щодо необхідності комбінованої терапії для зниження ризику утворення антитіл проти ліків. (67,68)

**PICO A.16, A.17.** *У дітей і підлітків з ЮІА і поліартритом, які мають або знаходяться в групі ризику щодо функціональних обмежень, використання фізіотерапії (ФТ) та/або трудотерапії (ТТ) умовно рекомендовано.* Ця рекомендація є умовною на основі низької якості підтверджуючих доказів для ФТ, дуже низького рівня доказів для ТТ та досвіду комісії з голосування (69,70).

**Рекомендації щодо початкового та подальшого лікування ЮІА та поліартриту (табл. 2 малюнок 1)**

Хоча початковий набір запитань PICO для поліартриту також включав порівняння між конкретними біологічними препаратами, ці запитання були відхилені на засіданні комісії особистого голосування через відсутність доказів для прийняття рішень у цих сценаріях. Хоча є найбільший досвід використання інгібіторів фактора некрозу пухлини (TNFi), як початкових біологічних препаратів, клас початкових біологічних препаратів не вказано в рекомендаціях, знову ж таки через відсутність порівняльних даних і міркування про те, що біологічні препарати, не-TNFi, можуть бути кращими у певних сценаріях на основі факторів анамнезу пацієнта (наприклад, сімейний анамнез демієлінізуючого захворювання) та переваг. У рекомендаціях (див. нижче)

біологічна терапія стосується TNFi, абатацепту або тоцилізумабу, за винятком PICO В.9, у якому також розглядається ритуксимаб. Перед кожною рекомендацією в цьому розділі є твердження «У дітей і підлітків з ЮІА та активним поліартритом...»

### **Початкова терапія**

**PICO В.1** *Початкова терапія з DMARD є настійно рекомендована замість монотерапії НПЗЗ.* Ця рекомендація є сильною на підставі помірної якості підтверджуючих доказів, відомого ризику постійного пошкодження суглобів, пов'язаного з поточним активним захворюванням та досвіду голосування комісії. (34,35,40)

**PICO В.2.** *Застосування монотерапії метотрексатом, як початкової терапії умовно рекомендована замість потрійної терапії DMARD.* Якість доказів для цієї рекомендації була низькою, оскільки доступне дослідження було відносно невеликим і не було сліпим.(71) Батьки та пацієнти також висловлювали занепокоєння щодо тягаря прийому 3 різних препаратів, але вони заявили про те, що хочуть бути поінформованими про цей варіант лікування.

**PICO В.3.** *Для пацієнтів без факторів ризику, початкова терапія з DMARD умовно рекомендується над біологічними препаратами.* Ця рекомендація є умовною на основі низької якості підтверджуючих доказів, а також різних уподобань батьків і пацієнтів щодо ризиків і переваг DMARDs і біопрепаратів. Хоча початкове лікування біологічними препаратами вивчали в TREAT- JIA (дослідження ранньої агресивної терапії при поліартикулярному ЮІА) та ACUTE-JIA (Агресивна комбінована медикаментозна терапія при ранньому поліартикулярному ЮІА), результати не вважалися достатньо переконливими для того щоб підтримувати біопрепарати, як початкову терапію для пацієнтів з низьким ризиком (39,71). Слід зазначити, що більшість з батьків та пацієнтів проголосували проти DMARDs, як початкової терапії, тому що ряд учасників мали значні побічні ефекти метотрексату та досвід кращих результатів з біопрепаратами.

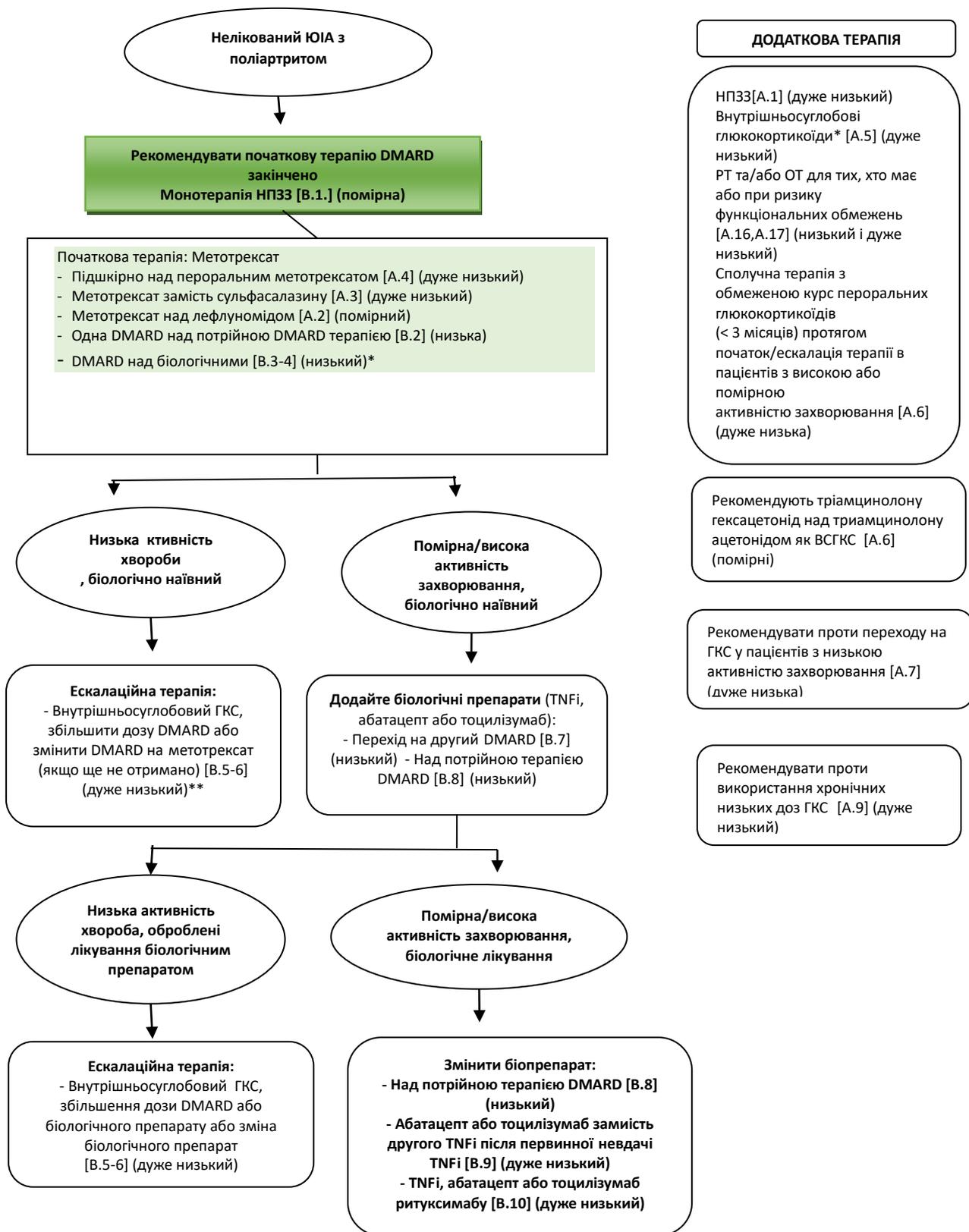
**Малюнок 1. Резюме основних рекомендацій щодо початкового та подальшого лікування дітей з ювенільним ідіопатичним артритом (ЮІА) та активним поліартритом** (див. також таблиці 1 та 2; для пацієнтів із сакроілеїтом та/або ентезитом). Клінічна картина ювенільного артриту.

Оцінка активності захворювання на основі 10 суглобів (сJADAS-10) використовувався для визначення низької активності захворювання ( $\leq 2,5$  з  $\geq 1$  активним суглобом) проти помірної/високої активності захворювання ( $> 2,5$ ). Хоча це надається як загальний параметр, сJADAS-10 слід тлумачити в клінічному контексті. Адекватне дослідження метотрексату вважалось 3-ри місяці. Якщо через 6–8 тижнів не спостерігається жодної або мінімальної відповіді на лікування, погоджено змінити або може бути доречним додавання терапії. Спільне прийняття рішень між лікарем, батьками та пацієнтом, включаючи обговорення рекомендованого лікування та потенційних альтернатив, рекомендовано на початку або при посиленні лікування.

Пацієнт/населення, втручання, порівняння, і результати (PICO) питання показані в дужках, а якість доказів показано в дужках. DMARD = протиревматичні ліки, що модифікують захворювання; NSAID = нестероїдний протизапальний препарат; PT = фізична терапія; OT = ерготерапія; TNFi = інгібітор фактора некрозу пухлини.

\*Терапія DMARD (метотрексат, лефлуномід або сульфасалазин) перевищує ефективність біологічних препаратів для пацієнтів з та без факторів ризику, хоча початкова біологічна терапія може бути доречною для

деяких пацієнтів із факторами ризику та залученістю суглобів високого ризику, високою активністю захворювання та/або тих, які, за оцінкою лікаря, мають високий ризик інвалідизуючого пошкодження суглобів.  
**\*\*Додавання біологічного препарату може бути розглянуто у випадку, коли біологічні препарати ще не приймалися у пацієнтів з тривалою низькою активністю захворювання після ескалації терапії (формально не розглядається у настанові).**



**PICO B.4.** Для пацієнтів з факторами ризику, початкова терапія з DMARD умовно рекомендується замість біологічної терапії, визнаючи, що існують ситуації, коли у початковій терапії перевагу можна віддати біологічному препарату. Ця рекомендація є умовною на основі низької якості підтверджуючих доказів та різних уявлень батьків та пацієнтів щодо ризиків і переваг DMARD та біопрепаратів. Хоча початкове лікування біопрепаратом вивчалось в TREAT-1A та ACUTE-1A, результати не вважалися достатньо переконливими для підтримки біопрепаратів як початкової терапії (39,71). Проте група з голосування визнала, що біологічні препарати можуть бути доречною початковою терапією для деяких пацієнтів з факторами ризику та залученням суглобів високого ризику (наприклад, шийного відділу хребта, стегна та зап'ястя), висока активність захворювання та/або для тих, хто, на думку свого лікаря, має високий ризик втрати функції суглоба. Слід зазначити, що більшість із групи батьків та пацієнтів голосувала проти DMARDs як початкової терапії, оскільки ряд учасників мали значні побічні ефекти від метотрексату і відчували кращі результати з біопрепаратами.

**Подальша терапія у пацієнтів із низькою активністю захворювання (сJADAS-10  $\leq 2,5$  і принаймні 1 активним суглобом)**

**PICO B.5, B.6.** У пацієнтів з ЮІА та поліартритом і низькою активністю захворювання (сJADAS-10  $\leq 2,5$  і принаймні 1 активний суглоб) незважаючи на DMARD або біологічний препарат, ескалація терапії є умовно рекомендована замість відсутності ескалації терапії. Ця рекомендація є умовною на основі дуже низької якості підтверджуючих доказів, а також уподобань батьків і пацієнтів щодо ризиків і переваг варіантів лікування. Для цієї рекомендації ескалаційна терапія визначається, як будь-яке з наступного: внутрішньосуглобова ін'єкція ГКС, збільшення дози DMARD або біологічного препарату (якщо не в оптимальному дозуванні) або зміна біологічного препарату. Перехід на альтернативний DMARD (метотрексат) було запропоновано насамперед для пацієнтів, які ще не отримували метотрексат і ще не перейшли на лікування біологічними препаратами. Додаткові міркування включали ступінь покращення під час поточної терапії і конкретний суглоб, який був активним. Синовіт, який перешкоджає ході або іншим чином заважає важливим повсякденним заняттям, був визначений як фактор, який провокував би більш агресивне втручання (наприклад, внутрішньосуглобове введення ГКС або додавання/зміна біологічних препаратів).

**Коментар робочої групи:** У разі неналежної відповіді на попереднє лікування пацієнтів із ЮІА та поліартритом і низькою активністю захворювання за допомогою DMARD або біологічного препарату можна рекомендувати лікування блокатором янус-кінази (Тофацитиніб), оскільки отримані результати контрольованих досліджень, які вже опубліковані. Тофацитиніб можна застосовувати в комбінації з метотрексатом або як

монотерапію, якщо пацієнт не переносить метотрексат або якщо продовження лікування метотрексатом є недоцільним (106).

**Подальша терапія у пацієнтів із середньою або високою активністю захворювання (сJADAS-10 >2,5)**

**PICO B.7.** У пацієнтів з ЮІА та поліартритом і помірною або високою активністю захворювання, незважаючи на монотерапію DMARD, додавання біологічного препарату до оригінального DMARD умовно рекомендується замість переходу на другий DMARD. Ця рекомендація була умовною на основі низької якості підтверджуючих доказів і переваг батьків і пацієнтів щодо ризиків і переваг DMARDs і біологічних препаратів. (28,57,60,63,64,66,72–81)

**PICO B.8.** У пацієнтів з ЮІА та поліартритом з помірною або високою активністю захворювання, які отримують монотерапію DMARD, додавання біологічного препарату умовно рекомендується замість переходу на потрійну терапію DMARD. Якість доказів для цієї рекомендації була низькою, оскільки опубліковане педіатричне дослідження було відносно невеликим і не засліпленим. (71) Хоча дослідження при РА показали, що потрійна терапія не поступається біологічній терапії, педіатричне дослідження показало кращі результати біологічної терапії в порівнянні з потрійною терапією DMARD. (82,83) Цю рекомендацію також підтримали занепокоєння комісії для голосування щодо дотримання режиму та переносимості, а також занепокоєння батьків і пацієнтів щодо тягаря прийому 3 різних препаратів.

**PICO B.9.** Пацієнтам з ЮІА та поліартритом і помірною або високою активністю захворювання, які отримують перший TNFi (з або без DMARD), умовно рекомендується перехід на біологічний препарат, що не є TNFi (тоцилізумаб або абатацепт), замість переходу на другий TNFi. Ця рекомендація була умовною на основі дуже низької якості підтверджуючих доказів та уподобань батьків і пацієнтів щодо ризиків і переваг біологічних препаратів з різними механізмами дії (78,84). Надаючи цю рекомендацію, Комісія для голосування також врахувала дані з дослідження РА, які свідчать про кращі результати при переході на біологічні препарати без TNFi (85–87). Комісія для голосування погодилася, що другий TNFi може бути доцільним для пацієнтів, у яких була хороша початкова відповідь на їх перший TNFi (тобто вторинна невдача), особливо невдача через наявність підозрюваних або визначених антитіл до першого TNFi.

**PICO B.10.** Пацієнтам з ЮІА та поліартритом і помірною або високою активністю захворювання, незважаючи на другий біологічний препарат, використання TNFi, абатацепту або тоцилізумабу (залежно від попереднього прийому біологічних препаратів) умовно рекомендується замість ритуксимабу. Ця Рекомендація була умовною на основі дуже низької якості підтверджуючих

доказів, досвіду членів комісії для голосування та переваг батьків і пацієнтів щодо ризиків і переваг біологічних препаратів з різними механізмами дії. Ця рекомендація також була підтверджена наявністю даних РКД тоцилізумабу та абатацепту, які підтвердили їхню ефективність при ЮІА, чого не вистачає для ритуксимабу (63,64,66). Крім того, стаття, визначена для звіту про докази, показала вищий рівень серйозних побічних ефектів для ритуксимабу порівняно з іншими біопрепаратами (77). Комісія для голосування дійсно обговорювала те, що ритуксимаб можна розглядати раніше для дітей з позитивним фактором РФ на основі даних РА, хоча інші 3 класи біологічних препаратів все одно будуть рекомендовані в першу чергу (88).

### **Рекомендації щодо лікування ЮІА та сакроілеїту**

**РІСО С.1.** *У дітей і підлітків з ЮІА та активним сакроілеїтом, **настійно** рекомендується лікування НПЗЗ, порівняно з відсутністю лікування НПЗЗ.* Ця рекомендація була сильною, незважаючи на дуже низьку якість підтверджуючих доказів у дітей, враховуючи встановлену корисність НПЗЗ при спондилоартриті у дорослих та знеболювальну дію НПЗЗ у дітей з іншими формами артриту. Ця рекомендація узгоджується з рекомендаціями щодо лікування анкілозуючого спондиліту, розробленими спільно Американським коледжем ревматології та Асоціацією спондиліту Америки з дослідження та лікування спондилоартриту (31).

**РІСО С.2.** *У дітей та підлітків з активним сакроілеїтом незважаючи на застосування НПЗЗ, додавання TNFi **настійно** рекомендується замість продовження монотерапії НПЗЗ.* Хоча якість підтверджуючих доказів у педіатрії для цієї рекомендації була низькою, ця рекомендація базується на оцінці, як даних дитячої популяції, так і даних про спондилоартрит у дорослих, які включають рандомізовані контрольовані дослідження (РКД), що демонструють користь. (80,90–99)

**РІСО С.3.** *У дітей та підлітків з активним сакроілеїтом, незважаючи на застосування НПЗЗ, умовно рекомендується використання сульфасалазину для пацієнтів, у яких є протипоказання до TNFi або яких не отримали відповіді на більше як один TNFi.* Ця рекомендація була умовною на основі низької якості підтверджуючих доказів, зокрема відносно обмеженої ефективності сульфасалазину, продемонстрованої в РКД ювенільного спондилоартриту.(99) Однак, це розглядалося, як потенційний варіант для пацієнтів з протипоказаннями до TNFi та ґрунтувалося на міркуваннях батьків і пацієнтів щодо ризиків та переваг біологічних препаратів порівняно з сульфасалазином. Сульфасалазин також розглядався як варіант для пацієнтів із побічними явищами, пов'язаними з їхнім початковим TNFi, які вважалися б ефектом класу і які, отже, не могли б отримати додатковий TNFi. Не TNFi біологічні препарати (наприклад, інгібітори інтерлейкіну-17 [IL-17]) не розглядалися групою для голосування, оскільки немає опублікованих досліджень у дітей.

**Коментар робочої групи:** У разі неналежної відповіді у дітей та підлітків з ентезит-асоційованим ЮІА та псоріатичним ювенільним артритом, з проявами поліартриту і/або сакроілеїту і/або ентезиту, що не відповідали на застосування НПЗЗ, у яких є протипоказання до TNFi або відсутня відповідь на лікування TNFi, можна рекомендувати лікування інгібіторами інтерлейкіну-17, зокрема, секукінумабом, оскільки отримані результати контрольованих досліджень, які вже опубліковані (107).

**РІСО С.4.** У дітей та підлітків з активним сакроілеїтом незважаючи на прийом НПЗЗ, **настійно** не рекомендують використовувати монотерапію метотрексатом. Хоча якість підтверджуючих доказів для цієї рекомендації була дуже низькою, ця рекомендація базується на даних про спондилоартрит у дорослих, що свідчить про недостатню ефективність. (91,100–102). Хоча ми рекомендуємо не використовувати метотрексат, як монотерапію для лікування сакроілеїту, метотрексат може бути корисним, як допоміжна терапія у пацієнтів із супутнім периферичним поліартритом або для запобігання розвитку антитіл проти лікарських засобів проти моноклонального TNFi.

**РІСО С.5.** У дітей та підлітків з активним сакроілеїтом, незважаючи на лікування НПЗЗ, умовно рекомендується допоміжна терапія обмеженим курсом ГКС для перорального прийому (<3 місяців) на початку або для посиленні терапії. Ця рекомендація є умовною на основі дуже низької якості підтверджуючих доказів та відомих ризиків лікування ГКС. Перехідна терапія пероральними ГКС може мати найбільшу користь при високій активності захворювання, обмеженій рухливості та/або значних симптомах.

**РІСО С.6.** Дітям та підліткам з активним сакроілеїтом, незважаючи на лікування НПЗЗ, умовно рекомендовано внутрішньосуглобове введення ГКС у крижово-клубові суглоби, як допоміжну терапію. Ця рекомендація була умовною на основі дуже низької якості доказів та різних уподобань батьків і пацієнтів щодо процедури.

**РІСО С.7.** У дітей та підлітків із сакроілеїтом, які мають функціональні обмеження або знаходяться в групі ризику, використання фізичної терапії (ФТ) рекомендовано умовно. Ця рекомендація була умовною на основі дуже низької якості підтверджуючих доказів і досвіду голосування комісії. Також обговорювалося, що ФТ і модифікація активності можуть відігравати важливу роль у визначенні та зменшенні механічних факторів, що сприяють мікротравмам і повторюваному стресу, які потенційно можуть сприяти активності захворювання у цих пацієнтів. (103)

**Таблиця 3. Рекомендації щодо початкового та подальшого лікування дітей та підлітків з ЮІА та сакроілеїтом\***

Рекомендація	Рівень доказовості
У дітей і підлітків з активним сакроілеїтом настійно рекомендується припинити лікування НПЗЗ відсутність лікування НПЗЗ (PICO C.1).	Дуже низький
У дітей та підлітків з активним сакроілеїтом, незважаючи на лікування НПЗЗ: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Додавання TNFi настійно рекомендується замість продовження монотерапії НПЗЗ (PICO C.2).</li> <li>• Застосування сульфасалазину пацієнтам, які мають протипоказання до TNFi або мають неефективність більш ніж одного TNFi рекомендовано умовно (PICO C.3).</li> <li>• Настійно не рекомендуємо використовувати монотерапію метотрексатом (PICO C.4).</li> </ul>	Низький
<b>Глюкокортикоїди</b>	
У дітей та підлітків з активним сакроілеїтом, незважаючи на лікування НПЗЗ: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Терапія з обмеженим курсом ГКС для перорального застосування (&lt;3 місяців) на початку або ескалації терапія рекомендована умовно (PICO C.5).†</li> </ul>	Дуже низький
Перехідна терапія може бути найбільш корисною в умовах високої активності захворювання, обмеженої рухливості та/або значних симптомів недуги <ul style="list-style-type: none"> <li>• Внутрішньосуглобове введення ГКС у крижово-клубові суглоби, як додаткова терапія є умовно рекомендованою</li> </ul>	Дуже низький
<b>Лікувальна фізкультура</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• У дітей та підлітків із сакроілеїтом, які мають або знаходяться в групі ризику функціональних обмежень, використання фізичної терапії рекомендована умовно (PICO C.7).</li> </ul>	Дуже низький

\* TNFi = інгібітор фактора некрозу пухлини (етанерцепт, адалімумаб, інфліксимаб, голімумаб).

† Проміжний курс ГКС для перорального застосування визначався як короткий курс (<3 місяців) прийом пероральних ГКС, призначений для швидкого контролю активності захворювання під час початку або ескалації терапії.

**Коментар робочої групи:** для діагностики та моніторингу лікування активного сакроілеїту використовується МРТ.

### Рекомендації щодо лікування ЮІА та ентезиту

**PICO D.1.** У дітей та підлітків з ЮІА і активним ентезитом, **настійно** рекомендується лікування НПЗЗ, порівняно з відсутністю лікування НПЗЗ. Ця рекомендація є сильною, незважаючи на дуже низьку якість підтверджуючих доказів, заснованих на досвіді комісії для голосування, встановлених анальгетичних ефектах та даних про захворювання дорослих, що демонструють користь. (104)

**PICO D.2, D.3.** У дітей та підлітків з ЮІА і активним ентезитом, незважаючи на лікування НПЗЗ, використання TNFi умовно рекомендується замість метотрексату або сульфасалазину. Ця рекомендація є умовною через низьку якість підтверджуючих доказів. Незважаючи на те, що TNFi є кращим, комісія для голосування обговорила, що дослідження метотрексату або сульфасалазину може бути виправданим для пацієнтів із протипоказаннями до TNFi, пацієнтів із легким ентезитом та пацієнтів із супутнім активним периферичним поліартритом. (79,89–94,99)

**PICO D.4.** У дітей і підлітків з ЮІА та хронічним активним ентезитом, незважаючи на лікування НПЗЗ, умовно рекомендується поєднувати терапію з обмеженим курсом ГКС для перорального прийому (<3 місяців) на початку або для посиленні терапії. Ця рекомендація є умовною на основі дуже низької якості підтверджуючих доказів і відомих ризиків лікування ГКС у дітей. Перехідна терапія ГКС може мати найбільшу користь при високій активності захворювання, обмеженій рухливості та/або значних симптомах.

**PICO D.5.** У дітей і підлітків з ЮІА та ентезитом, які мають або знаходяться в групі ризику функціональних обмежень, використання фізичної терапії (ФТ) умовно рекомендовано. Ця рекомендація була умовною на основі дуже низької якості доказів та досвіду голосування.

#### Таблиця 4. Рекомендації щодо початкового та подальшого лікування дітей та підлітків з ЮІА та ентезитом\*

Рекомендація	Рівень доказовості
Дітям і підліткам з активним ентезитом настійно рекомендується лікування НПЗЗ	Дуже низький
лікування НПЗЗ (PICO D.1).	
У дітей та підлітків з активним ентезитом, незважаючи на лікування НПЗЗ:	
• Використання TNFi умовно рекомендується замість метотрексату або сульфасалазину (PICO D.2, D.3).	Низький
• Терапія з обмеженим курсом ГКС для перорального застосування (<3 місяців) на початку або ескалації (терапія рекомендована умовно (PICO D.4).†	Дуже низький
Перехідна терапія може бути найбільш корисною в умовах високої активності захворювання, обмеженої рухливості та/або значних неприємні симптоми.	
<b>Лікувальна фізкультура</b>	
• У дітей і підлітків з ентезитом, які мають або знаходяться в групі ризику функціональних обмежень, використовуючи фізична терапія, рекомендована умовно (PICO D.5).	Дуже низький

\* TNFi = інгібітор фактора некрозу пухлини (етанерцепт, адалімумаб, інфліксімаб, голімумаб).

† Проміжним курсом ГКС для перорального прийому був визначений короткий курс (<3 місяців) пероральних ГКС, призначений для швидкого контролю активності захворювання під час початку або ескалації терапії.

## Література

1. Mielants H, Veys EM, Maertens M, Goemaere S, De Clercq L, Castro S, et al. Prevalence of inflammatory rheumatic diseases in an adolescent urban student population, age 12 to 18, in Belgium. *Clin Exp Rheumatol* 1993;11:563–7.
2. Danner S, Sordet C, Terzic J, Donato L, Velten M, Fischbach M, et al. Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in Alsace, France. *J Rheumatol* 2006;33:1377–81.
3. Hanova P, Pavelka K, Dostal C, Holcatova I, Pikhart H. Epidemiology of rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis and gout in two regions of the Czech Republic in a descriptive population-based survey in 2002-2003. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:499–507.
4. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004;31:390–2.
5. Gutierrez-Suarez R, Pistorio A, Cespedes Cruz A, Norambuena X, Flato B, Rumba I, et al. Health-related quality of life of patients with juvenile idiopathic arthritis coming from 3 different geographic areas: the PRINTO multinational quality of life cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:314–20.
6. Seid M, Opiari L, Huang B, Brunner HI, Lovell DJ. Disease control quality of life in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;61:393–9.
7. Minden K, Niewerth M, Listing J, Biedermann T, Bollow M, Schontube M, et al. Long-term outcome in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:2392–401.
8. Oen K, Malleson PN, Cabral DA, Rosenberg AM, Petty RE, Cheang M. Disease course and outcome of juvenile rheumatoid arthritis in a multicenter cohort. *J Rheumatol* 2002;29:1989–99.
9. Zak M, Pedersen FK. Juvenile chronic arthritis into adulthood: a long-term follow-up study. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:198–204.
10. Schanberg LE, Anthony KK, Gil KM, Maurin EC. Daily pain and symptoms in children with polyarticular arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:1390–7.
11. Schanberg LE, Gil KM, Anthony KK, Yow E, Rochon J. Pain, stiffness, and fatigue in juvenile polyarticular arthritis: contemporaneous stressful events and mood as predictors. *Arthritis Rheum* 2005;52:1196–204.
12. Ringold S, Wallace CA, Rivara FP. Health-related quality of life, physical function, fatigue, and disease activity in children with established polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2009;36:1330–6.
13. Ringold S, Ward TM, Wallace CA. Disease activity and fatigue in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65:391–7.
14. Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, DeWitt EM, Ilowite NT, Kimura Y, et al. 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. *Arthritis Rheum* 2013;65:2499–512.
15. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, Tolleson-Rinehart S, Cron RQ, DeWitt EM, et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63:465–82.
16. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336:924–6.

17. Angeles-Han ST, Ringold S, Beukelmann T, Lovell D, Cuello CA, Becker ML, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation guideline for the screening, monitoring, and treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Arthritis Care Res* 2019;71:703–16.
18. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol* 2013;66:719–25.
19. Andrews JC, Schunemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation—determinants of a recommendation’s direction and strength. *J Clin Epidemiol* 2013;66:726–35.
20. Hinks A, Cobb J, Marion MC, Prahalad S, Sudman M, Bowes J, et al. Dense genotyping of immune-related disease regions identifies 14 new susceptibility loci for juvenile idiopathic arthritis. *Nat Genet* 2013;45:664–9.
21. Hinks A, Bowes J, Cobb J, Ainsworth HC, Marion MC, Comeau ME, et al. Fine-mapping the MHC locus in juvenile idiopathic arthritis (JIA) reveals genetic heterogeneity corresponding to distinct adult inflammatory arthritic diseases. *Ann Rheum Dis* 2017;76:765–72.
22. Nigrovic PA, Raychaudhuri S, Thompson SD. Genetics and the classification of arthritis in adults and children. *Arthritis Rheumatol* 2018;70:7–17.
23. Consolaro A, Ruperto N, Bazso A, Pistorio A, Magni-Manzoni S, Filocamo G, et al. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;61:658–66.
24. Consolaro A, Bracciolini G, Ruperto N, Pistorio A, Magni-Manzoni S, Malattia C, et al. Remission, minimal disease activity, and acceptable symptom state in juvenile idiopathic arthritis: defining criteria based on the juvenile arthritis disease activity score. *Arthritis Rheum* 2012;64:2366–74.
25. Consolaro A, Negro G, Chiara Gallo M, Bracciolini G, Ferrari C, Schiappapietra B, et al. Defining criteria for disease activity states in nonsystemic juvenile idiopathic arthritis based on a three-variable juvenile arthritis disease activity score. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66:1703–9.
26. Bulatovic Calasan M, de Vries LD, Vastert SJ, Heijstek MW, Wulfraat NM. Interpretation of the juvenile arthritis Disease Activity Score: responsiveness, clinically important differences and levels of disease activity in prospective cohorts of patients with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:307–12.
27. Backstrom M, Tynjala P, Ylijoki H, Aalto K, Karki J, Pohjankoski H, et al. Finding specific 10-joint Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS10) and clinical JADAS10 cut-off values for disease activity levels in non-systemic juvenile idiopathic arthritis: a Finnish multicentre study. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55:615–23.
28. Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, Lovell DJ, Felson DT, Martini A. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis Rheum* 1997;40:1202–9.
29. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Cawkwell GD, Silverman ED, Nocton JJ, et al, and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;342:763–9.
30. Magni-Manzoni S, Ruperto N, Pistorio A, Sala E, Solari N, Palmisani E, et al. Development and validation of a preliminary definition of minimal disease activity in patients with juvenile idiopathic arthritis *Arthritis Rheum* 2008;59:1120–7.
31. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol* 2011;64:395–400.
32. Ward MM, Deodhar A, Akl EA, Lui A, Ermann J, Gensler LS, et al. American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 recommendations for the treatment of ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:282–98.

33. Jaeschke R, Guyatt GH, Dellinger P, Schunemann H, Levy MM, Kunz R, et al. Use of GRADE grid to reach decisions on clinical practice guidelines when consensus is elusive. *BMJ* 2008;337:a744.
34. Sobel RE, Lovell DJ, Brunner HI, Weiss JE, Morris PW, Gottlieb BS, et al. Safety of celecoxib and nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs in juvenile idiopathic arthritis: results of the Phase 4 registry. *Pediatr Rheumatol Online J* 2014;12:29.
35. Van Rossum MA, Fiselier TJ, Franssen MJ, Zwinderman AH, ten Cate R, van Suijlekom-Smit LW, et al, and the Dutch Juvenile Chronic Arthritis Study Group. Sulfasalazine in the treatment of juvenile chronic arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Arthritis Rheum* 1998;41:808–16.
36. Van Rossum MA, van Soesbergen RM, Boers M, Zwinderman AH, Fiselier TJ, Franssen MJ, et al. Long-term outcome of juvenile idiopathic arthritis following a placebo-controlled trial: sustained benefits of early sulfasalazine treatment. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1518–24.
37. Silverman E, Mouy R, Spiegel L, Jung LK, Saurenmann RK, Lahdenne P, et al. Leflunomide or methotrexate for juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2005;352:1655–66.
38. Silverman E, Spiegel L, Hawkins D, Petty R, Goldsmith D, Schanberg L, et al. Long-term open-label preliminary study of the safety and efficacy of leflunomide in patients with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52:554–62.
39. Klein A, Kaul I, Foeldvari I, Ganser G, Urban A, Horneff G. Efficacy and safety of oral and parenteral methotrexate therapy in children with juvenile idiopathic arthritis: an observational study with patients from the German Methotrexate Registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:1349–56.
40. Wallace CA, Giannini EH, Spalding SJ, Hashkes PJ, O’Neil KM, Zeff AS, et al. Trial of early aggressive therapy in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2012;64:2012–21.
41. Giannini EH, Brewer EJ, Kuzmina N, Shaikov A, Maximov A, Vorontsov I, et al, the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and the Cooperative Children’s Study Group. Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis: results of the U.S.A.-U. S.S.R. double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1992;326:1043–9.
42. Bulatovic M, Heijstek MW, Verkaaik M, van Dijkhuizen EH, Armbrust W, Hoppenreijns EP, et al. High prevalence of methotrexate intolerance in juvenile idiopathic arthritis: development and validation of a methotrexate intolerance severity score. *Arthritis Rheum* 2011;63:2007–13.
43. Frčňovč J, Fingerhutovč Š, Kobrovč K, Srp R, Nčmcovč D, Hoza J, et al. Methotrexate efficacy, but not its intolerance, is associated with the dose and route of administration. *Pediatr Rheumatol Online J* 2016;14:36.
44. Van Dijkhuizen EH, Pouw JN, Scheuern A, Hugle B, Hardt S, Ganser G, et al. Methotrexate intolerance in oral and subcutaneous administration in patients with juvenile idiopathic arthritis: a cross-sectional, observational study. *Clin Exp Rheumatol* 2016;34: 148–54.
45. Zuber Z, Turowska-Heydel D, Sobczyk M, Banach-Gornicka M, Rusnak K, Piszczek A, et al. Methotrexate efficacy and tolerability after switching from oral to subcutaneous route of administration in juvenile idiopathic arthritis. *Reumatologia* 2016;54:19–23.
46. Ravelli A, Gerloni V, Corona F, Falcini F, Lepore L, De Sanctis R, et al, Italian Pediatric Rheum Rheumatol 1998;16:181–3.
47. Tukovč J, Chladek J, Nemcova D, Chladkova J, Dolezalova P. Methotrexate bioavailability after oral and subcutaneous administration in children with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:1047–53.
48. Schiff MH, Jaffe JS, Freundlich B. Head-to-head, randomised, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at doses  $\geq 15$  mg may be overcome with subcutaneous administration. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1549–51.
49. Papadopoulou C, Kostik M, Gonzalez-Fernandez MI, Bohm M, Nieto-Gonzalez JC, Pistorio A, et al. Delineating the role of multiple intraarticular corticosteroid injections in the

management of juvenile idiopathic arthritis in the biologic era. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65:1112–20.

50. Zulian F, Martini G, Gobber D, Plebani M, Zacchello F, Manners P. Triamcinolone acetonide and hexacetonide intra-articular treatment of symmetrical joints in juvenile idiopathic arthritis: a double-blind trial. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:1288–91.

51. Zulian F, Martini G, Gobber D, Agosto C, Gigante C, Zacchello F. Comparison of intra-articular triamcinolone hexacetonide and triamcinolone acetonide in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:1254–9.

52. Blyth T, Hunter JA, Stirling A. Pain relief in the rheumatoid knee after steroid injection: a single-blind comparison of hydrocortisone succinate, and triamcinolone acetonide or hexacetonide. *Br J Rheumatol* 1994;33:461–3.

53. Giannini EH, Ilowite NT, Lovell DJ, Wallace CA, Rabinovich CE, Reiff A, et al. Long-term safety and effectiveness of etanercept in children with selected categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;60:2794–804.

54. Horneff G, Ebert A, Fitter S, Minden K, Foeldvari I, Kummerle-Deschner J, et al. Safety and efficacy of once weekly etanercept 0.8 mg/kg in a multicentre 12 week trial in active polyarticular course juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:916–9.

55. Beukelman T, Xie F, Baddley JW, Chen L, Mannion ML, Saag KG, et al. The risk of hospitalized infection following initiation of biologic agents versus methotrexate in the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Res Ther* 2016;18:210.

56. Barthel D, Ganser G, Kuester RM, Onken N, Minden K, Girschick HJ, et al. Inflammatory bowel disease in juvenile idiopathic arthritis patients treated with biologics. *J Rheumatol* 2015;42:2160–5.

57. Papsdorf V, Horneff G. Complete control of disease activity and remission induced by treatment with etanercept in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:214–21.

58. Lovell DJ, Reiff A, Ilowite NT, Wallace CA, Chon Y, Lin SL, et al. Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;58:1496–504.

59. Davies R, Southwood TR, Kearsley-Fleet L, Lunt M, Hyrich KL, and the British Society for Paediatric and Adolescent Rheumatology Etanercept Cohort Study. Medically significant infections are increased in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with etanercept: results from the British Society for Paediatric and Adolescent Rheumatology Etanercept Cohort Study. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:2487–94.

60. Klotsche J, Niewerth M, Haas JP, Huppertz HI, Zink A, Horneff G, et al. Long-term safety of etanercept and adalimumab compared to methotrexate in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA). *Ann Rheum Dis* 2016;75:855–61.

61. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, Reiff A, Jung L, Jarosova K, et al. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2008;359:810–20.

62. Brunner HI, Ruperto N, Tzaribachev N, Horneff G, Chasnyk VG, Panaviene V, et al. Subcutaneous golimumab for children with active polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results of a randomised-withdrawal trial. *Ann Rheum Dis* 2018;21–9.

63. Ruperto N, Lovell DJ, Li T, Sztajn bok F, Goldenstein-Schainberg C, Scheinberg M, et al. Abatacept improves health-related quality of life, pain, sleep quality, and daily participation in subjects with 1542–51.

64. Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, Paz E, Rubio-Perez N, Silva CA, et al. Long-term safety and efficacy of abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2010;62:1792–802.

65. Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, Paz E, Rubio-Perez N, Silva CA, et al. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. *Lancet* 2008;372:383–91.

66. Lovell DJ, Ruperto N, Mouy R, Paz E, Rubio-Perez N, Silva CA, et al. Long-term safety, efficacy, and quality of life in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with intravenous abatacept for up to seven years. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:2759–70.
67. Brunner HI, Ruperto N, Zuber Z, Keane C, Harari O, Kenwright A, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1110–7.
68. Ruperto N, Lovell DJ, Cuttica R, Wilkinson N, Woo P, Espada G, et al. A randomized, placebo-controlled trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56:3096–106.
69. Ruperto N, Lovell DJ, Cuttica R, Woo P, Meiorin S, Wouters C, et al. Long-term efficacy and safety of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: findings from an open-label treatment extension. *Ann Rheum Dis* 2010;69:718–22.
70. Eid MA, Aly SM, El-Shamy SM. Effect of electromyographic biofeedback training on pain, quadriceps muscle strength, and functional ability in juvenile rheumatoid arthritis. *Am J Phys Med Rehabil* 2016;95:921–30.
71. Klepper SE. Effects of an eight-week physical conditioning program on disease signs and symptoms in children with chronic arthritis. *Arthritis Care Res* 1999;12:52–60.
72. Tynjala P, Vahasalo P, Tarkiainen M, Kroger L, Aalto K, Malin M, et al. Aggressive combination drug therapy in very early polyarticular juvenile idiopathic arthritis (ACUTE-JIA): clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1605–12.
73. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Jones OY, Schneider R, Olson JC, et al. Long-term efficacy and safety of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: interim results from an ongoing multicenter, open-label, extended-treatment trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:218–26.
74. Hissink Muller PC, Brinkman DM, Schonenberg D, Koopman-Keemink Y, Brederije IC, Bekkering WP, et al. A comparison of three treatment strategies in recent onset non-systemic idiopathic arthritis: initial 3-months results of the BeSt for Kids-study. *Pediatr Rheumatol Online J* 2017;15:11.
75. Kearsley-Fleet L, Davies R, Lunt M, Southwood TR, Hyrich KL. Factors associated with improvement in disease activity following initiation of etanercept in children and young people with juvenile idiopathic arthritis: results from the British Society for Paediatric and Adolescent Rheumatology Etanercept Cohort Study. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55:840–7.
76. Verazza S, Davi S, Consolaro A, Bovis F, Insalaco A, Magni-Manzoni S, et al. Disease status, reasons for discontinuation and adverse events in 1038 Italian children with juvenile idiopathic arthritis treated with etanercept. *Pediatr Rheumatol Online J* 2016;14:68.
77. Otten MH, Anink J, Prince FH, Twilt M, Vastert SJ, ten Cate R, et al. Trends in prescription of biological agents and outcomes of juvenile idiopathic arthritis: results of the Dutch national Arthritis and Biologics in Children Register. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1379–86.
78. Tarkiainen M, Tynjala P, Vahasalo P, Lahdenne P. Occurrence of adverse events in patients with JIA receiving biologic agents: long-term follow-up in a real-life setting. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54:1170–6.
79. Schmeling H, Minden K, Foeldvari I, Ganser G, Hospach T, Horneff G. Efficacy and safety of adalimumab as the first and second biologic agent in juvenile idiopathic arthritis: the German Biologics JIA Registry. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:2580–9.
80. Minden K, Niewerth M, Zink A, Seipelt E, Foeldvari I, Girschick H, et al. Long-term outcome of patients with JIA treated with etanercept, results of the biologic register JuMBO. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:1407–15.
81. Halbig M, Horneff G. Improvement of functional ability in children with juvenile idiopathic arthritis by treatment with etanercept. *Rheumatol Int* 2009;30:229–38.

82. Prince FH, Twilt M, ten Cate R, van Rossum MA, Armbrust W, Hoppenreijns EP, et al. Long-term follow-up on effectiveness and safety of etanercept in juvenile idiopathic arthritis: the Dutch national register. *Ann Rheum Dis* 2009;68:635–41.

83. Moreland LW, O'Dell JR, Paulus HE, Curtis JR, Bathon JM, St Clair EW, et al. A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis: the treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis Trial. *Arthritis Rheum* 2012;64:2824–35.

84. O'Dell JR, Mikuls TR, Taylor TH, Ahluwalia V, Brophy M, Warren SR, et al. Therapies for active rheumatoid arthritis after methotrexate failure. *N Engl J Med* 2013;369:307–18.

85. Horneff G, Klein A, Klotsche J, Minden K, Huppertz HI, Weller-Heinemann F, et al. Comparison of treatment response, remission rate and drug adherence in polyarticular juvenile idiopathic arthritis patients treated with etanercept, adalimumab or tocilizumab. *Arthritis Res Ther* 2016;18:272.

86. Gottenberg JE, Brocq O, Perdriger A, Lassoued S, Berthelot JM, Wendling D, et al. Non-TNF-targeted biologic vs a second anti-TNF drug to treat rheumatoid arthritis in patients with insufficient response to a first anti-TNF drug: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;316:1172–80.

87. Li N, Betts KA, Messali AJ, Skup M, Garg V. Real-world effectiveness of biologic disease-modifying antirheumatic drugs for the treatment of rheumatoid arthritis after etanercept discontinuation in the United Kingdom, France, and Germany. *Clin Ther* 2017;39:1618–27.

88. Wei W, Knapp K, Wang L, Chen CI, Craig GL, Ferguson K, et al. Treatment persistence and clinical outcomes of tumor necrosis factor inhibitor cycling or switching to a new mechanism of action therapy: real-world observational study of rheumatoid arthritis patients in the United States with prior tumor necrosis factor inhibitor therapy. *Adv Ther* 2017;34:1936–52.

89. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, Szczepanski L, Kavanaugh A, et al, for the DANCER Study Group. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIb randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:1390–400.

90. Horneff G, Burgos-Vargas R, Constantin T, Foeldvari I, Vojinovic J, etanercept on extended oligoarticular juvenile idiopathic arthritis, enthesitis-related arthritis and psoriatic arthritis: part 1 (week 12) of the CLIPPER study. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1114–22.

91. Horneff G, Fitter S, Foeldvari I, Minden K, Kuemmerle-Deschner J, Tzaribacev N, et al. Double-blind, placebo-controlled randomized trial with adalimumab for treatment of juvenile onset ankylosing spondylitis (JoAS): significant short term improvement. *Arthritis Res Ther* 2012;14:R230.

92. Weiss PF, Xiao R, Brandon TG, Pagnini I, Wright TB, Beukelman T, et al. Effectiveness of tumor necrosis factor agents and disease-modifying antirheumatic therapy in children with enthesitis-related arthritis: the first year after diagnosis. *J Rheumatol* 2018;45:107–14.

93. Burgos-Vargas R, Tse SM, Horneff G, Pangan AL, Kalabic J, Goss S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study of adalimumab in pediatric patients with enthesitis-related arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015;67:1503–12.

94. Windschall D, Muller T, Becker I, Horneff G. Safety and efficacy of etanercept in children with the JIA categories extended oligoarthritis, enthesitis-related arthritis and psoriasis arthritis. *Clin Rheumatol* 2015;34:61–9.

95. Constantin T, Foeldvari I, Vojinovic J, Horneff G, Burgos-Vargas R, Nikishina I, et al. Two-year efficacy and safety of etanercept in pediatric patients with extended oligoarthritis, enthesitis-related arthritis, or psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2016;43:816–24.

96. Benhamou M, Gossec L, Dougados M. Clinical relevance of C-reactive protein in ankylosing spondylitis and evaluation of the NSAIDs/coxibs' treatment effect on C-reactive protein. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:536–41.

97. Dougados M, Gueguen A, Nakache JP, Velicitat P, Veys EM, Zeidler H, et al. Ankylosing spondylitis: what is the optimum duration of a clinical study? A one year versus a 6 weeks non-steroidal anti-inflammatory drug trial. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38: 235–44.
98. Dougados M, Behier JM, Jolchine I, Calin A, van der Heijde D, Olivieri I, et al. Efficacy of celecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, in the treatment of ankylosing spondylitis: a six-week controlled study with comparison against placebo and against a conventional nonsteroidal antiinflammatory drug. *Arthritis Rheum* 2001;44:180–5.
99. Van der Heijde D, Baraf HS, Ramos-Remus C, Calin A, Weaver AL, Schiff M, et al. Evaluation of the efficacy of etoricoxib in ankylosing spondylitis: results of a fifty-two-week, randomized, controlled study. *Arthritis Rheum* 2005;52:1205–15.
100. Burgos-Vargas R, Vazquez-Mellado J, Pacheco-Tena C, Hernandez-Garduno A, Goycochea-Robles MV. A 26 week randomised, double blind, placebo controlled exploratory study of
101. Haibel H, Brandt HC, Song IH, Brandt A, Listing J, Rudwaleit M, et al. No efficacy of subcutaneous methotrexate in active ankylosing spondylitis: a 16-week trial. *Ann Rheum Dis* 2007;66:419–21.
102. Roychowdhury B, Bintley-Bagot S, Bulgen DY, Thompson RN, Tunn EJ, Moots RJ. Is methotrexate effective in ankylosing spondylitis? *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:1330–2.
103. Gonzalez-Lopez L, Garcia-Gonzalez A, Vazquez-Del Mercado M, Munoz-Valle JF, Gamez-Nava JI. Efficacy of methotrexate in ankylosing spondylitis: a randomized, double blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol* 2004;31:1568–74.
104. Van Mechelen M, Lories RJ. Microtrauma: no longer to be ignored in spondyloarthritis? *Curr Opin Rheumatol* 2016;28:176–80.
105. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, Soriano ER, Acosta-Felquer ML, Armstrong AW, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:1060–71.
106. Ruperto N, Brunner HI, Synoverska O, Ting TV, Mendoza CA, Spindler A, et al. Tofacitinib in juvenile idiopathic arthritis: a double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 randomised trial. *Lancet* 2021 Nov 27;398(10315):1984-1996.
107. Brunner HI, Foeldvari I, Alexeeva E, Ayaz NA, Penades IC, Kasapcopur O, et al. Secukinumab in enthesitis-related arthritis and juvenile psoriatic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, treatment withdrawal, phase 3 trial. *Ann Rheum Dis.* 2023 Jan;82(1):154-160.

## **2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Screening, Monitoring, and Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis–Associated Uveitis**

Увеїт є найпоширенішим позасуглобовим проявом ювенільного ідіопатичного артриту (ЮІА) і може бути хронічним або гострим захворюванням. Хронічний передній увеїт (ХПУ) розвивається у 10-20% дітей з ЮІА та зазвичай протікає безсимптомно, і рідко є зовнішні ознаки запалення (1,2). Гострий передній увеїт (ГПУ) є зовсім іншою формою увеїту. Зазвичай це пов'язано з HLA-B27 і виникає у дітей зі спондилоартритом (тобто у дітей, пов'язаних з ентезитом або псоріатичним артритом). ГПУ відрізняється від ХПУ тим, що ГПУ є епізодичним, одностороннім, характеризується раптовою появою еритеми, болю та світлобоязні та, як правило, не потребує системного лікування (3).

Неконтрольований ХПУ може призвести до загроз для зору, ускладнень, таких як синехії, катаракта та глаукома у 25–50% і втрати зору у 10–20% дітей з увеїтом (2,4–6). Раннє виявлення за допомогою регулярного офтальмологічного скринінгу зі своєчасним і відповідним лікуванням може покращити результати зору та запобігти ускладненням. (5,7)

Оскільки увеїт часто протікає безсимптомно до появи очних ускладнень, Американська академія педіатрії (ААП) у 2006 році опублікувала рекомендації щодо планового офтальмологічного скринінгу у дітей з артритом (8). Ці рекомендації базувалися на старішій номенклатурі артритів і не включали скринінгу увеїту в усіх категоріях ЮІА, таких як псоріатичний, пов'язаний з ентезитом та недиференційований артрит. Щоб заповнити цю прогалину, у 2012 році Neiligenhaus та його колеги з німецької дослідницької групи увеїту в дитячому віці («німецькі рекомендації») запропонували графіки офтальмологічного скринінгу на основі класифікаційної схеми ЮІА (9) Міжнародної ліги ревматологічних асоціацій (ILAR). Ці публікації, однак, не стосувалися моніторингу дітей із встановленим діагнозом увеїт або лікування увеїту. Таким чином, необхідні рекомендації щодо моніторингу та лікування увеїту у дітей з ЮІА.

Початкове лікування дітей з увеїтом, асоційованим з ЮІА, як правило, включає ГКС для місцевого застосування. Для тих, хто резистентний до місцевих ГКС або залежить від них, не існує прийнятих північноамериканських рекомендацій щодо застосування системної імуносупресивної терапії. Метотрексат є звичайним системним імуносупресивним засобом першої лінії, за ним слідує біопрепарати-інгібітори фактора некрозу пухлини (TNFi), зокрема моноклональні антитіла інфліксимаб і адаліумаб (10). Незважаючи на частоту, з якою ці препарати використовуються при увеїті, було опубліковано лише 1 велике РКД, у якому вивчалися діти з увеїтом, асоційованим з ЮІА (11). Потрібні рекомендації щодо прийнятної тривалості та частоти місцевого застосування ГКС перед початком призначення небіологічних протиревматичних препаратів, що модифікують захворювання (DMARDs) і системної біологічної терапії, а також щодо підходу до початку, ескалації та

модифікації системної терапії. Оптимізація стратегій лікування має вирішальне значення для покращення результатів зору.

Щоб вирішити цю потребу, Американський коледж ревматології (АКР) та Фонд артрити (ФА) скликали експертні групи дитячих ревматологів та офтальмологів для розробки перших рекомендації АКР/ФА щодо скринінгу, моніторингу, та лікування асоційованого з ЮІА ХПУ і ГПУ. Визнаючи важливість тісної співпраці та спілкування між дитячими ревматологами та офтальмологами, ця настанова була розроблена у співпраці з експертами обох спеціальностей. Панелі пацієнтів і батьків також надали свій внесок. Загалом клініцисти, батьки та пацієнти повинні спільно приймати рішення у процесі який враховує переваги та цінності пацієнтів. Рекомендації для лікування дітей з ЮІА, що проявляється як несистемний поліартрит, сакроілеїт, ентезит були розроблені одночасно та представлені окремо (12).

**Таблиця 1. Терміни, визначення та медикаментозне втручання\***

Терміни/ліки	Визначення/назва
Терміни	
Контрольований увеїт	Неактивні клітини передньої камери АБО ступеня <1+ без нових ускладнень через активне запалення за критеріями номенклатури стандартизації увеїту†
Ускладнення внаслідок активного запалення‡ Додаткові ознаки активного запалення	Новий розвиток периферичних передніх синехій, задніх синехій, запальні мембрани або кістозний макулярний набряк Свіжі ороговілі виділення, посилене запалення та гіпотонія
Ускладнення, що представляють собою кумулятивні пошкодження	Катаракта, глаукома/підвищений внутрішньоочний тиск, гіпотонія або наслідки кератичні преципітати (гіалінізовані плями або примарні кератичні преципітати)§
Втрата контролю‡	Збільшення клітин передньої камери до 1+ ступеня або більше або нові ознаки запалення/ускладнення запалення†-
Нова активність увеїту Системна терапія Ліки, включені до інструкції	Відсутність попереднього увеїту в анамнезі або втрати контролю над раніше контрольованим увеїтом Небіологічні DMARD та біопрепарати
Глюкокортикоїди	Очні краплі місцевого застосування Системні (усі пероральні)
Небіологічні DMARDs	Метотрексат Лефлуномід Мікофенолат Циклоспорин
Біологічні DMARDs	Моноклональний інгібітор TNF (адалімумаб, інфліксимаб) Етанерцепт Абатацепт Тоцилізумаб

\* DMARD = протиревматичні препарати, що модифікують захворювання; TNF = фактор некрозу пухлини.

† Клітини передньої камери 1+ ступеня = 6–15 клітин на поле в пучку щілин 1 мм × 1 мм.

‡ Втрата контролю над увеїтом, активний увеїт і ускладнення можуть призвести до часткової або остаточної втрати зору.

§ Ці зміни не є оборотними і не повинні бути показаннями до зміни лікування за відсутності активного запалення.

**Коментар робочої групи:** міжнародна непатентована назва лікарського засобу мікофенолат - кислота мікофенолова.

## Рекомендації щодо офтальмологічного скринінгу дітей з ЮІА (Таблиця 2)

**Рекомендація 1.** У дітей та підлітків з ЮІА при високому ризику розвитку увеїту умовно рекомендується офтальмологічний скринінг кожні 3 місяці замість скринінгу з іншою частотою.

Комісія для голосування погодилася з об'єднанням скринінгових рекомендацій секцій ААР з ревматології та офтальмології та німецької дослідницької групи увеїту в дитячому віці (німецькі рекомендації). (8,9) Рекомендації ААР базуються на старій схемі класифікації «ювенільний ревматоїдний артрит», яка не включає категорії ІLAR псоріатичного ЮІА, артриту, пов'язаного з ентезитом, і недиференційованим артритом. Графік скринінгу, запропонований німецькими рекомендаціями, включає ці категорії та рекомендує проводити скринінг дітей з високим ризиком кожні 3 місяці, подібно до ААР рекомендації.

Базуючись на поєднаних рекомендаціях ААП та німецьких рекомендаціях щодо високого ризику у дітей з олігоартритом, поліартритом (негативний РФ), псоріатичним артритом або недиференційованим артритом з позитивними антинуклеарними антитілами (ANA), віком молодше 7 років на початку ЮІА та мають ЮІА тривалістю 4 роки або менше. Низький або помірний ризик мають діти з високим ризиком Категорії ЮІА, але які мають негативний результат ANA, вік 7 років або старше на початку ЮІА або тривалість ЮІА більше 4 років, а також хворі на системний ЮІА, поліартрит (позитивний ревматоїдний фактор), пов'язаний з ентезитом або артритом. Дітей з низьким або помірним ризиком слід обстежувати кожні 6–12 місяців залежно від поєднання факторів ризику. Бо діти, які мають пов'язаний з ентезитом артрит або є носіями HLA-B27 генотипу, піддаються ризику як ГПУ, так і ХПУ, вони потребують скринінгу також. Ця рекомендація була умовною, виходячи з низької якості доказів, хоча в кількох звітах були описані фактори, що збільшують ризик розвитку увеїту (18–23). Деякі діти мають серйозні захворювання очей на момент скринінгу за даним графіком, але бракує даних, що частіший скринінг є корисним. Пацієнти та батьки підтримують рекомендовану частоту скринінгу та висловили бажання частіше проходити скринінг.

**Таблиця 2. Рекомендації щодо офтальмологічного скринінгу, офтальмологічного моніторингу та лікування дітей з увеїтом, асоційованим з ЮІА\***

**Рекомендації щодо офтальмологічного скринінгу**

**У дітей та підлітків з ЮІА з високим ризиком розвитку увеїту:†**

- Умовно рекомендується проходити офтальмологічний скринінг кожні 3 місяці (Рекомендація 1, PICO 1).

**Рекомендації щодо офтальмологічного моніторингу**

**У дітей та підлітків з ЮІА та контрольованим увеїтом, які:**

- Зменшують або припиняють застосування місцевих ГКС, офтальмологічний моніторинг протягом 1 місяця після кожної зміни місцевих ГКС **настійно** рекомендується замість моніторингу рідше (Рекомендація 2, PICO 3).

• При стабільній терапії **настійно** рекомендується офтальмологічний моніторинг не рідше, ніж кожні 3 місяці, проти того, що рідше (Рекомендація 3, PICO 2)

- Зменшення або припинення системної терапії, офтальмологічний моніторинг протягом 2 місяців після зміни системної терапії **настійно** рекомендується замість моніторингу рідше (Рекомендація 4, PICO 4).

**Рекомендації щодо застосування глюкокортикоїдів у дітей та підлітків з ЮІА та активним увеїтом:**

- Використання преднізолону ацетату 1% крапель для місцевого застосування **умовно** рекомендується замість дифлупреднатних крапель для місцевого застосування (рекомендація 5, PICO 10).

- Додавання або збільшення місцевих глюкокортикоїдів для короточасного контролю **умовно** рекомендується замість додавання системних глюкокортикоїдів (Рекомендація 6, PICO 11).

***Коментар робочої групи:** на момент розробки даної клінічної настанови лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою дифлупреднат в Україні не зареєстрований, а преднізолону ацетат зареєстрований як кристалічний порошок (субстанція) у подвійних поліетиленових пакетах для фармацевтичного застосування або у складі комбінованих лікарських засобів.*

**Дітям і підліткам з ЮІА та увеїтом, які потребують 1–2 краплі/день 1% преднізолону ацетату (або еквівалента) для контролю увеїту:**

- Якщо системна терапія не проводиться, **умовно** рекомендується додавати системну терапію з метою зменшення дози місцевих ГКС замість того, щоб не додавати системну терапію та підтримувати лише місцеві ГКС (Рекомендація 8, PICO 7).

- Якщо вам усе ще потрібні 1–2 краплі/день 1% розчину преднізолону ацетату (або еквівалента) впродовж щонайменше 3 місяців і ви приймаєте

системну терапію, зміна або посилення системної терапії умовно рекомендується замість збереження поточної системної терапії (рекомендація 9, PICO 8).

**У дітей та підлітків з ЮІА, у яких розвивається нова активність увеїту, незважаючи на стабільну системну терапію:**

- Місцеві ГКС перед зміною/посиленням системної терапії умовно рекомендуються замість негайної зміни/посилення системної терапії (Рекомендація 7, PICO 12).

---

#### **Рекомендації щодо DMARD та біопрепаратів**

**У дітей та підлітків з ЮІА та активним увеїтом, які є/мають:**

- Початок системного лікування увеїту з використанням підшкірного метотрексату умовно рекомендується замість перорального метотрексату (рекомендація 10, PICO 13).

- Початок застосування TNFi, почати з моноклональних антитіл TNFi умовно рекомендується замість етанерцепту (Рекомендація 12, PICO 15).

- При важких активних увеїтах та ускладненнях, що загрожують зору, негайний початок прийому метотрексату та моноклонального антитіла TNFi умовно рекомендується замість метотрексату, як монотерапії (рекомендація 11, PICO 22).

- Неадекватна відповідь на одне моноклональне TNFi у стандартній дозі для ЮІА - підвищення дози та/або частоти прийому моноклонального TNFi до рівня вище стандарту умовно рекомендується замість переходу на інше моноклональне антитіло TNFi (Рекомендація 13, PICO 20).

- У разі невдачі першого моноклонального антитіла TNFi у дозі та/або частоті, що перевищує стандартну - заміна на інше моноклональне антитіло TNFi умовно рекомендована замість біологічних препаратів іншої категорії (Рекомендація 14, PICO 21).

- Невдача з метотрексатом та 2 моноклональними антитілами TNFi у дозі та/або частоті, що перевищує стандартну - умовно рекомендуються абатацепт або тоцилізумаб як біологічні варіанти DMARD, а мікофенолат, лефлуномід або циклоспорин як альтернативні небіологічні варіанти (Рекомендація 15, PICO 23).

***Коментар робочої групи:** Лікування b/tsDMARD проводиться лікарями мультидисциплінарної групи у складі лікаря-ревматолога дитячого та лікаря-офтальмолога дитячого, які мають досвід лікування увеїту, асоційованого з ЮІА. Необхідний регулярний огляд пацієнта для моніторингу відповіді на лікування та переносимості препарату.*

---

**Рекомендації щодо навчання та лікування увеїту у дітей та підлітків зі спондилоартритом:**

- **Настійно** рекомендується проводити навчання щодо початкових ознак ГПУ з метою зменшення затримки лікування, тривалості симптомів або ускладнень іриту (Рекомендація 16, PICO 32).

• Пацієнтам, стан яких добре контролюється за допомогою системної імуносупресивної терапії (DMARD, біопрепарати) та у яких розвивається ізольований короткочасний епізод ГПУ, умовно рекомендують не міняти системну імуносупресивну терапію негайно на користь лікування місцевими ГКС (Рекомендація 17, PICO 34).

### **Рекомендації щодо поступової терапії увеїту**

**У дітей і підлітків з ЮІА та увеїтом, які контролюються системною терапією, але залишаються на 1–2 краплях/день преднізолону ацетату 1% (або еквівалент):**

• Спершу наполегливо рекомендується зменшити дозу місцевих ГКС замість системної терапії (Рекомендація 18, PICO 6).

**У дітей і підлітків з ЮІА та увеїтом, які добре контролюються лише базисною терапією та системною біологічною терапією:**

• Умовно рекомендують, щоб було принаймні 2 роки добре контрольованого захворювання перед поступовою відміною терапії (рекомендація 19, PICO 29).

\* Кожна рекомендація мала дуже низький рівень доказів. ЮІА = ювенільний ідіопатичний артрит; PICO = пацієнт/популяція, втручання, порівняння та результати; УВЕЇТОМ = хронічний передній увеїт; DMARD = протиревматичні препарати, що модифікують захворювання; TNFi = інгібітор фактора некрозу пухлини; AAU = гострий передній увеїт.

† До групи високого ризику входять діти з олігоартритом, поліартритом (з негативним ревматоїдним фактором), псоріатичним артритом або недиференційованим артритом, які також позитивні на антинуклеарні антитіла, вік молодше 7 років на момент початку ЮІА та тривалість ЮІА 4 роки або менше.

‡ Визначення нової активності увеїту: відсутність попереднього увеїту або втрата контролю над попередньо контрольованим увеїтом.

### **Рекомендації щодо офтальмологічного моніторингу дітей з ЮІА з діагнозом увеїт**

**Рекомендація 2.** *У дітей та підлітків с ЮІА та контрольованим увеїтом, які поступово знижують дозу або припиняють прийом місцевих ГКС, офтальмологічний моніторинг протягом 1 місяця після кожної зміни місцевих ГКС настійно рекомендується замість моніторингу рідше.*

**Рекомендація 3.** *У дітей та підлітків з ЮІА і контрольованим увеїтом при стабільній терапії, офтальмологічний моніторинг не рідше, ніж кожні 3 місяці, наполегливо рекомендується, ніж моніторинг рідше.*

**Рекомендація 4.** *У дітей та підлітків с ЮІА та контрольованим увеїтом, які зменшують або припиняють системну терапію, наполегливо рекомендується офтальмологічний моніторинг протягом 2 місяців після зміни системної терапії, а не рідше.*

Визначена необхідність регулярного спостереження за дітьми зі встановленим увеїтом. Комісія для голосування рекомендує спостерігати за

дітьми з контрольованим ХПУ, які стабільно приймають ліки, з інтервалом у 3 місяці, а за тими, хто скорочує або припиняє терапію, слід спостерігати з інтервалами, коротшими за 3 місяці, або протягом 1 місяця після кожної зміни топічних ГКС, і протягом 2 місяців після зміни системної терапії.

Хоча якість доказів була дуже низькою, рекомендації щодо моніторингу були сильними через потенційні шкідливі наслідки нерегулярного або рідкісного моніторингу дітей з увеїтом, що могло призвести до значної втрати зору та очних ускладнень через невиявлене загострення запалення (20,25). Пацієнти загалом були стурбовані наслідками нечастого моніторингу та погоджувалися, що часті офтальмологічні огляди не завдавали шкоди. Комісія для голосування погодилася, що на частоту моніторингу може впливати період напіввиведення системної терапії та очікуваний час досягнення ефективності.

Комісія для голосування не змогла дійти консенсусу щодо стандартного графіка офтальмологічного моніторингу у дітей та підлітків з неконтрольованим ХПУ; таким чином, офіційної рекомендації не було зроблено. Однак, комісія для голосування погодилася з тим, що потрібен регулярний контроль на предмет неконтрольованого увеїту та що у більшості випадків огляди можуть відбуватися з інтервалом у 2–6 тижнів з урахуванням частоти застосування місцевих ГКС, внутрішньоочного тиску (ВОТ), ступеня запалення та наявності ускладнень, за погодженням з групою лікування.

### **Рекомендації щодо застосування ГКС**

**Рекомендація 5.** У дітей та підлітків з ЮІА і активним ХПУ, використання преднізолону ацетату 1% крапель для місцевого застосування умовно рекомендовано замість дифлупреднатних крапель для місцевого застосування.

**Рекомендація 6.** У дітей та підлітків з ЮІА і активним ХПУ, додавання або збільшення ГКС для місцевого застосування для короткотривалого контролю умовно рекомендується замість додавання системних ГКС.

Часте введення місцевих ГКС можна використовувати, як початкову терапію для контролю запалення з подальшим зменшенням дозування, після того як клітинна реакція у передній камері стане контрольованою. Рекомендація була умовною на основі дуже низької якості доказів. (25) Краплі преднізолону ацетату 1% для місцевого застосування є кращим місцевим ГКС через кращу проникність через рогівку порівняно з іншими очними краплями та той факт, що існує менший досвід застосування дифлупреднату, який має підвищений ризик ГКС індукованого утворення катаракти (27,28). Однак, оскільки дані довгострокового порівняння між обома препаратами відсутні, ця рекомендація була умовною. Слід брати до уваги комплаєнс пацієнта, оскільки преднізолону ацетат 1% вимагає більш частого застосування через його нижчу ефективність порівняно з дифлупреднатом. Комісія для голосування визнала, що у деяких пацієнтів системні ГКС можуть бути використані, як короткочасна

допоміжна терапія. Комісія для голосування не прагнула досягти консенсусу щодо надання рекомендацій щодо використання периокулярних або внутрішньоочних ГКС.

**Рекомендація 7.** *У дітей та підлітків з ЮІА у яких розвивається нова активність ХПУ, незважаючи на стабільну системну терапію, місцеві ГКС перед зміною/посиленням системної терапії умовно рекомендуються замість негайної зміни/посилення системної терапії.*

Спочатку місцеві ГКС слід призначати дітям з неконтрольованим увеїтом незалежно від того, чи це є новий діагноз чи загострення раніше контрольованого увеїту, якщо немає протипоказань. Додавання, зміна або посилення (збільшення дози або частоти) системної терапії слід розглянути у тих дітей, які продовжують потребувати преднізолону ацетату 1% 1–2 краплі/день (або еквівалент) (рекомендації 8 і 9). Ця рекомендація була умовною через дуже низьку якість даних.

**Рекомендація 8.** *У дітей та підлітків з ЮІА і увеїтом не на системній терапії, які все ще потребують 1–2 краплі/день 1% преднізолону ацетату (або еквівалента) для контролю увеїту, додавання системної терапії з метою скорочення місцевих ГКС умовно рекомендовано проти того, щоб не додавати системну терапію та підтримувати місцеву терапію лише ГКС.*

Ризик підвищення ВОТ та розвитку катаракти зростає з більшою частотою застосування місцевих ГКС (краплі/добу) та більшою тривалістю терапії. Kothari та інші виявили, що місцеві ГКС в дозі  $\geq 2$  краплі/день були сильним фактором ризику для підвищення ВОТ, який зростав із збільшенням кількості крапель щодня.(28) Інше ретроспективне когортне дослідження показало, що  $\leq 3$  краплі/день преднізолону є кращим, ніж  $\geq 4$  краплі/день для зниження ризику розвитку катаракти.(29) Комісія для голосування рекомендує додавати системну терапію DMARD у дітей, які потребують постійного місцевого лікування ГКС для контролю увеїту, з кінцевою метою припинення місцевого застосування ГКС. Ці рекомендації були умовними через дуже низьку якість даних, а також через те, що можуть існувати причини, за якими дозування 1–2 краплі/добу преднізолону для місцевого застосування є неприйнятним, наприклад, наявність ускладнень від застосування місцевих ГКС, протипоказання до застосування місцевих ГКС та труднощі з дотриманням кількох крапель на день. Тим не менш, преднізолон у дозі 1–2 краплі/добу може бути доцільним, як монотерапія, якщо немає проблем із ускладненнями з зором, такими як підвищення ВОТ та катаракти, немає труднощів із застосуванням місцевих ГКС та є регулярне ретельне спостереження у офтальмолога.

**Рекомендація 9.** *У дітей та підлітків з ЮІА і ХПУ, які все ще потребують 1–2 краплі/день 1% преднізолону ацетату (або еквіваленту) протягом принаймні 3 місяців і знаходяться на системній терапії для*

*контроля увеїту, заміна або посилення системної терапії умовно рекомендована проти збереження поточної системної терапії.*

Комісія для голосування погодилася з 3 місяцями, як порогом для додавання або зміни системної терапії у дітей, які потребують місцевих ГКС для підтримки контролю над увеїтом. Тим не менш, зміни системної терапії можуть бути виправданими і раніше, залежно від результатів офтальмологічного обстеження, тривалості місцевої та системної терапії та наявності ускладнень. Рекомендація була умовною через дуже низьку якість доказів, різницю у тяжкості прояву захворювання у дитини, перевагу дитини та сім'ї щодо місцевого лікування над системною терапією та специфічну системну терапію, яка розглядається.

### **Рекомендації щодо DMARDS та біологічних препаратів**

**Рекомендація 10.** *У дітей та підлітків з ЮІА і ХПУ, які починають системне лікування увеїту, підшкірне введення метотрексату умовно рекомендовано перед метотрексатом для перорального застосування.*

**Рекомендація 11.** *У дітей та підлітків з ЮІА при тяжкому активному ХПУ та ускладненнях, що загрожують зору, негайний початок прийому метотрексату та моноклонального антитіла TNFi умовно рекомендується проти метотрексату, як монотерапії.*

Метотрексат і моноклональні антитіла TNFi є основою системного лікування увеїту. Метотрексат для підшкірного введення вважався кращим проти перорального застосування при увеїті, але ця рекомендація була умовною через відсутність переконливих даних щодо диференціальної ефективності та уявлення про те, що уподобання родини щодо способу введення можуть відрізнятись. У дітей із важким активним увеїтом небезпечними для зору ускладненнями, комбінація метотрексату з моноклональними антитілами до TNFi на момент початку системної імуносупресивної терапії рекомендувалося замість метотрексату, як монотерапії. Важкий увеїт можна розглядати, як наявність очних структурних ускладнень внаслідок увеїту або ускладнень місцевої стероїдної терапії (30). Ця рекомендація була умовною на основі відсутності прямих доказів із досліджень, ризику постійної втрати зору та очікуваних відмінностей у цінностях і перевагах пацієнтів.

**Рекомендація 12.** *У дітей та підлітків з ЮІА і активним ХПУ, починайте з TNFi, початок лікування моноклональними антитілами TNFi умовно рекомендовано замість етанерцепту.*

Моноклональні антитіла TNFi, зокрема адаліумаб та інфліксімаб, були умовно рекомендовані замість етанерцепту для лікування активного ХПУ. Незважаючи на брак прямих порівнянь, було показано переваги використання моноклональних антитіл TNFi. Комісія для голосування не змогла дати

рекомендації щодо бажаного лікування TNFi для дітей з активним ЮІА для запобігання виникненню увеїту або для дітей з відомим ХПУ для запобігання спалахам увеїту через відсутність доказів (31–35) Комісія для голосування також не дала рекомендації щодо переваг між адаліумабом та інфліксимабом для використання в якості початкового TNFi.

**Рекомендація 13.** *У дітей та підлітків з ЮІА та активним ХПУ, які мають неадекватну відповідь на 1 моноклональне антитіло TNFi у стандартній дозі для лікування ЮІА, підвищення дози та/або частоти до вище стандартної умовно рекомендується проти переходу на інше моноклональне антитіло TNFi.*

**Рекомендація 14.** *У дітей та підлітків з ЮІА і активним ХПУ, у яких не вдалося застосувати першого моноклонального антитіла TNFi у дозі та/або частоті, що перевищує стандартну, заміна на інше моноклональне антитіло TNFi умовно рекомендована замість біологічних препаратів іншої категорії.*

Рекомендації 13 і 14 припускають, що активність або тяжкість увеїту визначає терапію пацієнта, незалежно від активності захворювання суглобів. Комісія для голосування не дала рекомендацій щодо переваги між адаліумабом та інфліксимабом, як TNFi першого ряду або використання дози TNFi вище стандартної на початок лікування.

Для дітей, які отримували лікування моноклональними антитілами TNFi у стандартній дозі для пацієнтів з ЮІА та які мають неадекватну відповідь на терапію, Комісія з голосування умовно рекомендувала підвищити дозу та/або частоту до вищестандартної дози, яка використовується для лікування артриту перед переходом до іншого моноклонального антитіла TNFi. Хоча консенсусу не було досягнуто щодо конкретної дози або частоти, як у обсерваційних дослідженнях за участю дітей з ЮІА та увеїтом повідомлялося про високу дозу інфліксимабу 20 мг/кг кожні 2 тижні та адаліумабу щотижня. (36–38) Якщо лікування із збільшеною дозою/частотою первинного моноклонального антитіла TNFi не приносить результатів, рекомендація полягала в переході на інше моноклональне антитіло TNFi перед переходом на біологічний агент іншої категорії. Ці рекомендації були умовними через дуже низьку якість доказів.

**Рекомендація 15.** *У дітей та підлітків з ЮІА та активним ХПУ, які не дали відповіді на метотрексат та 2 моноклональних антитіла TNFi у дозі та/або частоті вище стандартної, використання абатацепту або тоцилізумабу як біологічних варіантів DMARD та мікофенолату, лефлуноміду, або циклоспорину, як альтернативних небіологічних варіантів DMARD, умовно рекомендовано.*

Якість доказів для подальшого лікування дітей, у яких лікування метотрексатом у поєднанні з моноклональними антитілами до TNFi виявилось неефективним, дуже низька. Виходячи з останніх даних літератури, рекомендованими альтернативними небіологічними варіантами є мікофенолату

мофетил (40), лефлуномід (41), або циклоспорин (42), а рекомендованими альтернативними біологічними варіантами є абатацепт (43-45) або тоцилізумаб (46-47); однак доказів, які б підтверджували перевагу певного небіологічного або біологічного DMARD, комбінованої терапії та часу початку, крім метотрексату, адаліумабу та інфліксимабу, наразі немає. Для ясності у цій рекомендації було об'єднано кілька питань PICO.

### **Рекомендації щодо навчання та лікування гострого переднього увеїту (ГПУ)**

**Рекомендація 16.** *У дітей та підлітків із спондилоартритом, настійно рекомендовано ознайомитися з попереджувальними ознаками увеїту з метою зменшення затримки лікування, тривалості симптомів або ускладнень іриту.*

ГПУ, як правило, проявляється у підгрупі дітей з HLA-B27-позитивним артритом, пов'язаним з ентезитом, і у деяких випадках псоріатичним артритом. Незважаючи на те, що якість доказів була дуже низькою (досліджень, присвячених цим темам, виявлено не було), комісія для голосування рішуче погодилася, виходячи з досвіду, що HLA-B27-позитивні пацієнти з артритом, пов'язаним з ентезитом або псоріатичним артритом та їхні сім'ї повинні бути проінформовані щодо попереджувальних ознак ГПУ з метою зменшення: затримки лікування, тривалості симптомів або очних ускладнень. Ознаки включають біль в очах, почервоніння та світлобоязнь. Ця рекомендація була наполегливою, оскільки навчання про хворобу та попереджувальні ознаки є стандартом догляду.

**Рекомендація 17.** *У дітей та підлітків зі спондилоартритом, який добре контролюється за допомогою системної імуносупресивної терапії (DMARDs, біологічні препарати), та ГПУ який розвивається, умовно рекомендують не міняти системну імуносупресивну терапію лікування негайно на користь лікування місцевими ГКС.*

Оскільки епізоди ГПУ зазвичай короткочасні, їх можна легко контролювати за допомогою місцевих ГКС, комісія для голосування умовно рекомендувала продовжувати ту саму системну імуносупресивну терапію та лікування місцевими ГКС при початкових симптомах ГПУ (47). Під час ізольованого короткочасного епізоду ГПУ негайна ескалація або зміна основної системної терапії може бути непотрібною без попереднього курсу місцевого застосування ГКС. Ця рекомендація була умовною, оскільки бракує підтверджуючих даних. Крім того, часті повторювані епізоди ГПУ можуть спонукати до заміни немоноклональних антитіл TNFi на моноклональні антитіла TNFi, або можуть виникнути очні ускладнення від застосування місцевих ГКС, які вимагають негайного коригування системного лікування, щоб зменшити вплив ГКС терапії.

## Рекомендації щодо відміни терапії для лікування увеїту

**Рекомендація 18.** У дітей та підлітків з ЮІА і ХПУ, що лікуються системною терапією, але пацієнти залишаються на 1–2 краплях/день преднізолону ацетату 1% (або еквівалент), **наполегливо** рекомендується спершу зниження дози ГКС для місцевого застосування замість системної терапії.

Існує дуже низька якість доказів щодо часу скорочення дози ГКС для місцевого застосування і системної терапії (24,48,49). Деякі офтальмологи вважають, що у деяких випадках неможливо повністю припинити місцеве застосування ГКС, незважаючи на спроби зробити це, і пацієнти можуть продовжувати отримувати 1–2 краплі на день протягом тривалого періоду часу. Незважаючи на дуже низьку якість доказів, комісія для голосування наполегливо рекомендувала спробувати скоротити дозу топічних ГКС перед послабленням системної терапії через вторинні ускладнення, які можуть виникнути при тривалому та частому застосуванні ГКС (28,29). Зменшення системної терапії спочатку може призвести до необхідності збільшення частоти місцевих ГКС при загостреннях увеїту.

**Рекомендація 19.** У дітей та підлітків з увеїтом, який добре контролюється лише за допомогою DMARD та біологічної системної терапії, умовно рекомендують, принаймні, 2 роки добре контрольованого захворювання перед поступовою відміною терапії.

Комісія для голосування умовно рекомендує спробувати скоротити дозу DMARD та біологічної системної терапії лише після того, як увеїт добре контролюється протягом принаймні 2 років. Безрецидивне виживання після відміни метотрексату було значно довшим у пацієнтів, які отримували метотрексат більше 3 років і які мали контрольований увеїт протягом більше 2 років до відміни (49). Тривалість системної терапії може бути довшою за 2 роки, оскільки скорочення не повинно починатися до принаймні 2 років контролю увеїту. Необхідно також прийняти рішення щодо скорочення системної терапії брати до уваги інші прояви ЮІА, включаючи активність артриту.

## Література

1. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 2007;369: 767–78.
2. Holland GN, Denove CS, Yu F. Chronic anterior uveitis in children: clinical characteristics and complications. *Am J Ophthalmol* 2009;147:667–78.
3. Tay-Kearney ML, Schwam BL, Lowder C, Dunn JP, Meisler DM, Vitale S, et al. Clinical features and associated systemic diseases of HLA-B27 uveitis. *Am J Ophthalmol* 1996;121:47–56.
4. Rosenberg KD, Feuer WJ, Davis JL. Ocular complications of pediatric uveitis. *Ophthalmology* 2004;111:2299–306.
5. Thorne JE, Woreta F, Kedhar SR, Dunn JP, Jabs DA. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis: incidence of ocular complications and visual acuity loss. *Am J Ophthalmol* 2007;143:840–6.
6. Smith JA, Mackensen F, Sen HN, Leigh JF, Watkins AS, Pyatetsky D, et al. Epidemiology and course of disease in childhood uveitis. *Ophthalmology* 2009;116:1544–51.
7. Gregory AC II, Kempen JH, Daniel E, Kacmaz RO, Foster CS, Jabs DA, et al. Risk factors for loss of visual acuity among patients with uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: the Systemic Immunosuppressive Therapy for Eye Diseases Study. *Ophthalmology* 2013;120:186–92.
8. Cassidy J, Kivlin J, Lindsley C, Nocton J, Section on Rheumatology, Section on Ophthalmology. Ophthalmologic examinations in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics* 2006;117:1843–5.
9. Heiligenhaus A, Niewerth M, Ganser G, Heinz C, Minden K, German Uveitis in Childhood Study Group. Prevalence and complications of uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a population-based nation-wide study in Germany: suggested modification of the current screening guidelines. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1015–9.
10. Henderson LA, Zurakowski D, Angeles-Han ST, Lasky A, Rabinovich CE, Lo MS, et al. Medication use in juvenile uveitis patients enrolled in the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Registry. *Pediatr Rheumatol Online J* 2016;14:9.
11. Ramanan AV, Dick AD, Jones AP, McKay A, Williamson PR, Compeyrot-Lacassagne S, et al. Adalimumab plus methotrexate for uveitis in juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med* 2017;376:1637–46.
12. Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T, Lovell DJ, Cuello CA, Becker ML, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation guideline for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: therapeutic approaches for non-systemic polyarthritis, sacroiliitis, and enthesitis. *Arthritis Care Res* 2019;71:717–34.
13. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924–6.
14. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol* 2013;66:719–25.
15. Andrews JC, Schunemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation—determinants of a recommendation’s direction and strength. *J Clin Epidemiol* 2013;66:726–35.
16. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT; Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data: results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol* 2005;140:509–16.
17. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol* 2011;64:395–400.
18. Jaeschke R, Guyatt GH, Dellinger P, Schunemann H, Levy MM, Kunz R, et al. Use of GRADE grid to reach decisions on clinical practice guidelines when consensus is elusive. *BMJ* 2008;337:a744.

19. Kodsí SR, Rubin SE, Milojević D, Iłowite N, Gottlieb B. Time of onset of uveitis in children with juvenile rheumatoid arthritis. *J AAPOS* 2002;6:373–6.
20. Grassi A, Corona F, Casellato A, Carnelli V, Bardare M. Prevalence and outcome of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis and relation to articular disease. *J Rheumatol* 2007;34:1139–45.
21. Reininga JK, Los LI, Wulffraat NM, Armbrust W. The evaluation of uveitis in juvenile idiopathic arthritis (JIA) patients: are current ophthalmologic screening guidelines adequate? *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:367–72.
22. Zannin ME, Buscain I, Vittadello F, Martini G, Alessio M, Orsoni JG, et al. Timing of uveitis onset in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the main predictor of severe course uveitis. *Acta Ophthalmol* 2012;90:91–5.
23. Papadopoulou M, Zetterberg M, Oskarsdóttir S, Andersson Gronlund M. Assessment of the outcome of ophthalmological screening for uveitis in a cohort of Swedish children with juvenile idiopathic arthritis. *Acta Ophthalmol* 2017;95:741–7.
24. Chia A, Lee V, Graham EM, Edelsten C. Factors related to severe uveitis at diagnosis in children with juvenile idiopathic arthritis in a screening program. *Am J Ophthalmol* 2003;135:757–62.
25. Lerman MA, Lewen MD, Kempen JH, Mills MD. Uveitis reactivation in children treated with tumor necrosis factor  $\alpha$  inhibitors. *Am J Ophthalmol* 2015;160:193–200.
26. Wolf MD, Lichter PR, Ragsdale CG. Prognostic factors in the uveitis of juvenile rheumatoid arthritis. *Ophthalmology* 1987;94:1242–8.
27. Musson DG, Bidgood AM, Olejnik O. An in vitro comparison of the permeability of prednisolone, prednisolone sodium phosphate, and prednisolone acetate across the NZW rabbit cornea. *J Ocul Pharmacol* 1992;8:139–50.
28. Slabaugh MA, Herlihy E, Ongchin S, van Gelder RN. Efficacy and potential complications of difluprednate use for pediatric uveitis. *Am J Ophthalmol* 2012;153:932–8.
29. Kothari S, Foster CS, Pistilli M, Liesegang TL, Daniel E, Sen HN, et al. The risk of intraocular pressure elevation in pediatric noninfectious uveitis. *Ophthalmology* 2015;122:1987–2001.
30. Thorne JE, Woreta FA, Dunn JP, Jabs DA. Risk of cataract development among children with juvenile idiopathic arthritis-related uveitis treated with topical corticosteroids. *Ophthalmology* 2010;117:1436–41.
31. Angeles-Han ST, Lo MS, Henderson LA, Lerman MA, Abramson L, Cooper AM, et al. Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance consensus treatment plans for juvenile idiopathic arthritis— associated and idiopathic chronic anterior uveitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2019;71:482–91.
32. Tynjala P, Lindahl P, Honkanen V, Lahdenne P, Kotaniemi K. Infliximab and etanercept in the treatment of chronic uveitis associated with refractory juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:548–50.
33. Foeldvari I, Becker I, Horneff G. Uveitis events during adalimumab, etanercept, and methotrexate therapy in juvenile idiopathic arthritis: data from the Biologics in Pediatric Rheumatology Registry. *ArthritisCare Res (Hoboken)* 2015;67:1529–35.
34. Saurenmann RK, Levin AV, Feldman BM, Laxer RM, Schneider R, Silverman ED. Risk of new-onset uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with anti-TNF $\alpha$  agents. *J Pediatr* 2006;149:833–6.
35. Tappeiner C, Schenck S, Niewerth M, Heiligenhaus A, Minden K, Klotsche J. Impact of antiinflammatory treatment on the onset of uveitis in juvenile idiopathic arthritis: longitudinal analysis from a nationwide pediatric rheumatology database. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016;68:46–54.
36. Klotsche J, Niewerth M, Haas JP, Huppertz HI, Zink A, Horneff G, et al. Long-term safety of etanercept and adalimumab compared to methotrexate in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA). *Ann Rheum Dis* 2016;75:855–61.

37. Kahn P, Weiss M, Imundo LF, Levy DM. Favorable response to high-dose infliximab for refractory childhood uveitis. *Ophthalmology* 2006;113:860–4.
38. Tambralli A, Beukelman T, Weiser P, Atkinson TP, Cron RQ, Stoll ML. High doses of infliximab in the management of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2013;40:1749–55.
39. Correll CK, Bullock DR, Cafferty RM, Vehe RK. Safety of weekly adalimumab in the treatment of juvenile idiopathic arthritis and pediatric chronic uveitis. *Clin Rheumatol* 2018;37:549–53.
40. Sobrin L, Christen W, Foster CS. Mycophenolate mofetil after methotrexate failure or intolerance in the treatment of scleritis and uveitis. *Ophthalmology* 2008;115:1416–21.
41. Bichler J, Benseler SM, Krumrey-Langkammerer M, Haas JP, Hugel B. Leflunomide is associated with a higher flare rate compared to methotrexate in the treatment of chronic uveitis in juvenile idiopathic arthritis. *Scand J Rheumatol* 2015;44:280–3.
42. Kolomeyer AM, Tu Y, Miserocchi E, Ranjan M, Davidow A, Chu DS. Chronic non-infectious uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Ocul Immunol Inflamm* 2016;24:377–85.
43. Tappeiner C, Miserocchi E, Bodaghi B, Kotaniemi K, Mackensen F, Gerloni V, et al. Abatacept in the treatment of severe, longstanding, and refractory uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2015;42:706–11.
44. Birolo C, Zannin ME, Arsenyeva S, Cimaz R, Miserocchi E, Dubko M, et al. Comparable efficacy of abatacept used as first-line or second-line biological agent for severe juvenile idiopathic arthritis-related uveitis. *J Rheumatol* 2016;43:2068–73.
45. Zulian F, Balzarini M, Falcini F, Martini G, Alessio M, Cimaz R, et al. Abatacept for severe anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  refractory juvenile idiopathic arthritis-related uveitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:821–5.
46. Calvo-Rio V, Santos-Gomez M, Calvo I, Gonzalez-Fernandez MI, Lopez-Montesinos B, Mesquida M, et al. Anti-interleukin-6 receptor tocilizumab for severe juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: a multicenter study of twenty-five patients. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:668–75.
47. Tappeiner C, Mesquida M, Adan A, Anton J, Ramanan AV, Carreno E, et al. Evidence for tocilizumab as a treatment option in refractory uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2016;43:2183–8.
48. Chang JH, McCluskey PJ, Wakefield D. Acute anterior uveitis and HLA-B27. *Surv Ophthalmol* 2005;50:364–88.
49. Breitbach M, Tappeiner C, Bohm MR, Zurek-Imhoff B, Heinz C, Thanos S, et al. Discontinuation of long-term adalimumab treatment in patients with juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017;255:171–7.
50. Kalinina Ayuso V, van de Winkel EL, Rothova A, de Boer JH. Relapse rate of uveitis post-methotrexate treatment in juvenile idiopathic arthritis. *Am J Ophthalmol* 2011;151:217–22.
51. Bou R, Adan A, Borrás F, Bravo B, Calvo I, De Inocencio J, et al. Clinical management algorithm of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: interdisciplinary panel consensus. *Rheumatol Int* 2015;35:777–85.
52. Levy-Clarke G, Jabs DA, Read RW, Rosenbaum JT, Vitale A, van Gelder RN. Expert panel recommendations for the use of anti-tumor necrosis factor biologic agents in patients with ocular inflammatory disorders. *Ophthalmology* 2014;121:785–96.
53. Heiligenhaus A, Michels H, Schumacher C, Kopp I, Neudorf U, Niehues T, et al. Evidence-based, interdisciplinary guidelines for anti-inflammatory treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int* 2012;32:1121–33.
54. Constantin T, Foeldvari I, Anton J, de Boer J, Czitrom-Guillaume S, Edelsten C, et al. Consensus-based recommendations for the management of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis* 2018;77:1107–17.

## 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA): Recommendations for Non-Pharmacologic Therapies, Medication Monitoring, Immunizations, and Imaging

### Керівні принципи

При розробці представлених тут рекомендацій керувалися такими принципами:

1. Відповідно до рекомендацій настанови ACR від 2019 року щодо ЮІА, ця настанова призначена для осіб, у яких уже діагностовано ЮІА.

2. Супутні позасуглобові захворювання, які можуть впливати на лікування та моніторинг захворювання, такі як увеїт, псоріаз або запальне захворювання кишечника, не розглядаються в цих рекомендаціях.

3. Рекомендації щодо імунізації були оцінені на відповідність рекомендаціям Американської академії педіатрії (AAP) та Консультативного комітету з практики імунізації (ACIP), враховуючи при цьому унікальні потреби людей з ЮІА.

4. Рекомендації призначені для використання усіма клініцистами, які доглядають за хворими на ЮІА.

5. Спільне прийняття рішень із родинами та пацієнтами має вирішальне значення.

**Таблиця 1. Нефармакологічна терапія ЮІА**

Рекомендації	Сила доказів	Основа звіту (звітів) про докази PICO
Обговорення здорової дієти, що відповідає віку настійно рекомендується	Дуже слабка	PICO 7. Чи потрібно рекомендувати дітям з олігоартикулярним ЮІА дієтичне харчування або лікування травами на додаток до будь-яких інших терапевтичних втручань, чи не рекомендувати їх?
Використання спеціальної дієти для лікування ЮІА настійно не рекомендовано	Дуже слабка	PICO 7. Чи потрібно рекомендувати дітям з олігоартикулярним ЮІА дієтичне харчування або лікування травами на додаток до будь-яких інших терапевтичних втручань, чи не рекомендувати їх?
Застосування додаткових засобів або лікування травами спеціально для лікування ЮІА умовно не рекомендовано.	Дуже слабка	PICO 17 Чи слід дітей з ЮІА та активним артритом СНЩС рекомендувати дієтичне харчування або лікування травами на додаток до будь-яких інших терапевтичних втручань, чи не рекомендувати їх?
Фізична та трудотерапія є <b>умовно</b> рекомендованою незалежно від супутньої фармакологічної терапії.	Дуже слабка	PICO 8 Чи потрібно рекомендувати дітям з олігоартикулярним ЮІА, незалежно від активності захворювання та поганих прогностичних ознак, фізіотерапію/проти відсутності фізіотерапії (незалежно від медикаментозної терапії, що проводиться)  PICO 18. Чи потрібно рекомендувати дітям з ЮІА та активним артритом СНЩС незалежно від

		активності захворювання та поганих прогностичних ознак, фізіотерапію/проти відсутності фізіотерапії (незалежно від медикаментозної терапії, що проводиться)?
--	--	--

\* PICO = пацієнт/популяція, втручання, порівняння та результати; ЮОІА = ювенільний ідіопатичний артрит; СНЩС = скронево-нижньощелепний суглоб..

## МОНІТОРИНГ ПРИЙОМУ МЕДИКАМЕНТІВ

Приймаючи рішення щодо лабораторного моніторингу для виявлення токсичності ліків, ризик несприятливих подій і прагнення пацієнтів/опікунів до безпеки слід балансувати з болем, незручностями та вартістю лабораторних тестів. Наступні рекомендації стосуються конкретних ліків або класів ліків. Якщо дитина отримує більше 1 препарату, рекомендується частіше проводити лабораторні дослідження. При формулюванні наведених нижче рекомендацій голосування. Комісія Управління з контролю якості за продуктами й ліками США (FDA) розглянула етикетки рецептурних ліків (вкладиші до упаковки) на додаток до досліджень та включила їх до систематичного огляду.

Для ліків, які є відомими тератогенами (наприклад, метотрексат, лефлуномід), якщо це можливо, слід розглянути можливість проведення тесту на вагітність перед використанням (17), а також рекомендується консультування щодо ефективних методів контрацепції, коли в цьому є необхідність (17). Якщо цього вимагає FDA, необхідно розробити стратегію оцінки та зменшення ризиків (18).

**Таблиця 2. Моніторинг прийому ліків\***

Рекомендації	Впевненість у доказах	Основа звіту (звітів) про докази PICO
<b>НПЗЗ:</b> Умовно рекомендується моніторинг за допомогою загального аналізу крові, аналізу функції нирок та функціональних тестів нирок кожні 6–12 місяців.	Дуже низький	PICO 30. Чи існує рекомендований лабораторний скринінг/графік (загальний аналіз крові, комплексна метаболічна панель та аналіз сечі) для дітей, які отримують довгострокове щоденне лікування НПЗЗ?
<b>Метотрексат:</b> настійно рекомендується моніторинг за допомогою загального аналізу крові, аналізу функції печінки та функціональних тестів нирок протягом перших 1-2 місяців застосування та кожні 3–4 місяці після цього	Дуже низький	PICO 31. Чи існує рекомендований лабораторний скринінг/графік (загальний аналіз крові, комплексна метаболічна панель) для дітей, які отримують метотрексат (перорально або підшкірно)?
Зменшення дози метотрексату або відміна метотрексату умовно рекомендується, якщо це клінічно значуще та проявляється підвищенням функціональних проб	Дуже низький	PICO 32. Чи рекомендована зміна ліків після початку прийому метотрексату (перорального або підшкірного) у випадку наявності реакція у вигляді підвищення

Рекомендації	Впевненість у доказах	Основа звіту (звітів) про докази PICO
печінки (LFT) або зниження нейтрофілів та тромбоцитів.		результати LFT та зниження кількості нейтрофілів або тромбоцитів?
<p><b>Настійно</b> рекомендується застосування фолієвої/фолінової кислоти у поєднанні з метотрексатом.</p> <p><i><b>Коментар робочої групи:</b> міжнародна непатентована назва лікарського засобу фолінова кислота – кальцію фолінат</i></p>	Дуже низький	PICO 7. Чи слід рекомендувати дітям з олігоартикулярним ЮІА дотримуватися дієти та/або лікування травами, як доповнення до будь-яких інших терапевтичних втручань, чи не рекомендувати їх?
SSZ: <b>умовно</b> рекомендований моніторинг за допомогою загального аналізу крові, аналізу функції печінки та функціональних тестів нирок протягом перших 1-2 місяців застосування а потім кожні 3–4 місяці	Дуже низький	PICO 33. Чи існує рекомендований лабораторний скринінг/графік (загальний аналіз крові, комплексна метаболічна панель) для дітей з ЮІА, які отримують ССЗ?
Зменшення дози SSZ або відміна SSZ <b>умовно</b> рекомендується, якщо виявлено клінічно значуще підвищення LFT або зниження кількості нейтрофілів або тромбоцитів.	Дуже низький	PICO 34. Чи слід рекомендувати зміну терапії після початку прийому SSZ у відповідь на підвищення LFT та зниження кількості нейтрофілів чи тромбоцитів?
LEF: <b>умовно</b> рекомендований моніторинг за допомогою загального аналізу крові та LFT протягом перших 1-2 місяців застосування і кожні 3-4 місяці після цього.	Дуже низький	PICO 35. Чи повинні діти з ЮІА, які отримують LEF, проводити визначення рівня креатиніну в сироватці крові, аналіз сечі, аналіз крові та печінкових ферментів до та під час лікування, у відповідності до рекомендації виробника?
<b>Умовна</b> рекомендована зміна введення LEF при клінічно значущому підвищенні LFT (тимчасове припинення прийому LEF, якщо рівень АЛТ у 3 рази перевищує верхню межу норми, згідно з інструкцією для застосування лікарського засобу.	Дуже низький	PICO 36. Чи потрібно змінити дозування LEF після початку його прийому у відповідності з інструкцією для медичного застосування у відповідь на підвищення ферментів печінки?
<b>Умовно</b> рекомендується базовий та щорічний скринінг сітківки після початку прийому HCQ.	Дуже низький	PICO 37. Чи повинні діти з ЮІА, які отримують лікування HCQ, проходити щорічні скринінгові тести з автоматизованими полями зору, якщо вік відповідає, плюс спектральну оптичну когерентну томографію, порівняно з щорічним скринінгом через 5 років після початку лікування?

Рекомендації	Впевненість у доказах	Основа звіту (звітів) про докази PICO
<b>НСQ:</b> Умовно рекомендовано моніторинг шляхом визначення загального аналізу крові та печінкових проб печінки щорічно	Дуже низький	PICO 38. Чи існує рекомендований лабораторний скринінг/графік (загальний аналіз крові, комплексна метаболічна панель) для дітей з ЮІА, які отримують лікування НСQ?
<b>TNFi:</b> умовно рекомендовано моніторинг за допомогою загального аналізу крові та визначення печінкових проб щорічно	Дуже низький	PICO 39. Чи існує рекомендований лабораторний скринінг/графік (загальний аналіз крові, комплексна метаболічна панель та аналіз сечі) для дітей з ЮІА, які отримують лікування TNFi?
Абатацепт: звичайний лабораторний моніторинг не проводиться, рекомендовано умовно	Дуже низький	PICO 40. Чи існує рекомендований лабораторний скринінг/графік (загальний аналіз крові, комплексна метаболічна панель та аналіз сечі) для дітей з ЮІА під час лікування абатацептом?
<b>Тоцилізумаб:</b> умовно рекомендується моніторинг за допомогою загального аналізу крові та LFT впродовж перших 1-2 місяців застосування та кожні 3-4 місяці після цього.  Контроль рівня ліпідів кожні 6 місяців умовно рекомендовано, відповідно до інструкції лікарського засобу.	Дуже низький	PICO 41. Чи повинні діти з ЮІА, які отримують тоцилізумаб, проводити аналіз сироваткового креатиніну, аналіз сечі, загальний аналіз крові та функціональні тести печінки до та під час лікування у відповідності з інструкцією лікарського засобу?
Зміни у введенні тоцилізумабу умовно рекомендується, якщо моніторинг виявляє підвищені результати LFT (якщо в 1–3 рази більше верхньої межі норми (ВМН), зменшіть дозування або збільшть інтервал між дозами, якщо >3 раз вище ВМН, відмініть введення, якщо >5 раз більше ВМН, припиніть лікування), нейтропенія (500–1000/мм <sup>3</sup> ) або тромбоцитопенія (50 000–100 000/мм <sup>3</sup> ), як зазначено у інструкції для застосування.	Дуже низький	PICO 42. Чи слід коригувати дозування тоцилізумабу, після початку його застосування, відповідно до інструкції у відповідь на підвищення LFT, нейтропенію та/або тромбоцитопенію?
<b>Анакінра:</b> умовно рекомендується моніторинг за допомогою результатів загального аналізу крові та LFT впродовж перших 1–2 місяців застосування та кожні 3–4 місяці після цього.	Дуже низький	PICO 43. Чи існує рекомендований лабораторний скринінг/графік (загальний аналіз крові, комплексна метаболічна панель та аналіз сечі) для дітей з ЮІА під час лікування анакінрою?

Рекомендації	Впевненість у доказах	Основа звіту (звітів) про докази PICO
<p><b>Канакінумаб:</b> умовно рекомендується моніторинг за допомогою результатів загального аналізу крові та LFT впродовж перших 1–2 місяців застосування та кожні 3–4 місяці після цього.</p>	Дуже низький	PICO 44. Чи існує рекомендований лабораторний скринінг/графік (загальний аналіз крові, комплексна метаболічна панель та аналіз сечі) для дітей з ЮІА під час лікування канакінумабом?
<p><b>Тофацитиніб:</b> умовно рекомендується моніторинг за допомогою результатів загального аналізу крові та LFT впродовж перших 1–2 місяців застосування та кожні 3–4 місяці після цього.</p> <p>Контроль рівня ліпідів через 1–2 місяці після початку лікування рекомендовано <b>умовно</b>, відповідно до інструкції з медичного застосування.</p> <p>Зміни у застосуванні тофацитинібу <b>настійно</b> рекомендуються, якщо моніторинг виявляє лабораторні аномалії, що викликають занепокоєння. Зокрема, прийом ліків слід припинити, якщо рівень гемоглобіну є &lt;8 г/дл або зменшується на &gt;2 г/дл або у випадку тяжкої нейтропенії (&lt;500/мм<sup>3</sup>) або лімфопенія (&lt;500/мм<sup>3</sup>), як зазначено у інструкції.</p>	‡	‡

\* PICO = пацієнт/популяція, втручання, порівняння та результати; НПЗЗ = нестероїдні протизапальні засоби; CBC = повна клітина крові; LFTs = функції печінки; MTX = метотрексат; ЮІА = ювенільний ідіопатичний артрит; SSZ = сульфасалазин; LEF = лефлуномід; АЛТ = аланінамінотрансфераза; ВМН = верхня межа норми; HCQ = гідроксихлорохін; TNFi = інгібітор фактора некрозу пухлини.

† У Додатковому додатку 3 на веб-сайті артриту та ревматології за адресою <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.42036/abstract>.

‡ Враховуючи нещодавнє схвалення ЮІА та обмежений досвід, рекомендації ґрунтуються на клінічних дослідженнях, рекомендаціях Управління з контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів США, та доказів у дорослих.

**Для усіх препаратів перед початком лікування умовно рекомендується провести базове лабораторне дослідження.**

Рекомендується базове лабораторне обстеження для виявлення потенційних протипоказань до конкретного лікування. Це повинно включати загальний аналіз крові з диференціальним підрахунком клітин та визначенням печінкових ферментів (LFT) (наприклад, аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази), а також тести функції нирок (наприклад, азот сечовини крові, креатинін та аналіз сечі) для пацієнтів, які приймають метотрексат, сульфасалазин або НПЗЗ), а також ліпідні профілі для пацієнтів,

які приймають тоцилізумаб і тофацитиніб. На розсуд лікуючого лікаря можуть бути проведені додаткові лабораторні дослідження.

### **НПЗЗ (усі)**

***Умовно рекомендований моніторинг за допомогою загального аналізу крові, печінкових ферментів, аналізу ниркової функції кожні 6–12 місяців.***

Відомо, що НПЗЗ пов'язані з ризиком шлунково-кишкової кровотечі та токсичністю для печінки та нирок у дорослих із ревматичними захворюваннями. Незважаючи на те, що це може бути рідкісним явищем у дітей, комісія з голосування визнала важливим періодичний моніторинг лабораторних відхилень у дітей, які довгостроково приймають НПЗЗ. Оскільки гастроінтестинальний дистрес під час постійного прийому НПЗЗ є поширеним явищем, пацієнти/особи, які доглядають за ними, настійно рекомендують клініцистам запитувати та, можливо, лікувати симптоми шлунково-кишкового тракту, про які не завжди можуть повідомляти спонтанно (19,20).

### **Метотрексат**

***Настійно рекомендується проводити моніторинг за допомогою загального аналізу крові, аналізу печінкової функції та функції нирок впродовж перших 1-2 місяців застосування та кожні 3-4 місяці після цього.***

Учасники дискусії, які голосували, обговорювали, чи слід рекомендувати дітям частий моніторинг токсичності метотрексату (відповідно до інструкцій на упаковці, тобто загальний аналіз крові щомісяця та функції нирок/печінки кожні 1–2 місяці), враховуючи низьку частоту токсичності для печінки (21,22). Однак рідкісна можливість серйозної шкоди для дітей і послідовність у графіку моніторингу під час переходу від педіатрії до догляда за дорослими вплинули на рішення комісії надати настійну рекомендацію щодо частого моніторингу (23).

***Зниження дози метотрексату або припинення прийому метотрексату умовно рекомендується, якщо виявлено клінічно значуще підвищення рівнів печінкових ферментів або зниження кількості нейтрофілів чи тромбоцитів.***

Комісія не досягла консенсусу щодо конкретних значень підвищення рівнів печінкових ферментів або зниженої кількості клітин. Клінічно відповідні лабораторні аномалії можуть включати повторювані незначні аномалії або одну значну аномалію. Результати аналізу печінкової функції можуть бути тимчасово підвищеними, якщо тестування проводиться протягом 2 днів після введення метотрексату; отже, тестування в цьому вікні не рекомендується.

***Настійно рекомендується використовувати фолієву/фолінову кислоту разом з метотрексатом.***

Використання фолієвої/фолінової кислоти з метотрексатом може пом'якшити побічні ефекти та покращити переносимість (24,25).

### **Сульфасалазин**

*Моніторинг за допомогою результатів загального аналізу крові, аналізу печінкової функції та тестів функції нирок впродовж перших 1-2 місяців застосування та кожні 3-4 місяці після цього умовно рекомендується.*

Рекомендований моніторинг проводиться рідше, ніж запропоновано в інструкції до сульфасалазину (що передбачає загальний аналіз крові та показники аналізу печінкової функції кожні два тижні протягом перших 3 місяців, щомісяця впродовж наступних 3 місяців, а потім кожні 3 місяці), оскільки більшість дітей мають менше супутніх захворювань. і поліфармація застосовується рідко, що дозволяє зменшити кількість лікарських взаємодій (26, 27,28).

*Зменшення дози сульфасалазину або відміна сульфасалазину умовно рекомендується, якщо виявлено клінічно значуще підвищення рівня печінкових ферментів або зниження кількості нейтрофілів чи тромбоцитів.*

Хоча побічні реакції можуть бути серйозними, включаючи синдром Стівенса-Джонсона або побічну реакцію з еозинофілією та синдромом системних симптомів (DRESS) (29), Комісія для голосування вважала, що дані занадто обмежені, щоб зробити цю рекомендацію сильною.

### **Лефлуномід**

*Моніторинг за допомогою результатів загального аналізу крові та показників печінкових ферментів протягом перших 1-2 місяців використання та кожні 3-4 місяці після цього умовно рекомендується.*

Рекомендований моніторинг рівня печінкових ферментів проводиться рідше, ніж запропоновано у інструкції до лефлуноміду (який рекомендує проведення загального аналізу крові та тестування АЛТ щомісяця протягом 6 місяців, а потім кожні 6-8 тижнів) (30), оскільки більшість дітей мають менше супутніх захворювань, а поліпрагмація застосовується рідко, що дозволяє зменшити кількість взаємодій з лікарськими засобами (31).

*Зміна у призначенні лефлуноміду умовно рекомендована, якщо виникає клінічно значуще підвищення рівня печінкових ферментів (тимчасова відміна лефлуноміду, якщо рівень АЛТ у 3 рази перевищує ВМН, згідно з інструкцією до лікарського засобу.*

Виведення лефлуноміду можна прискорити за допомогою холестираміну або медичного активованого вугілля (30), якщо це необхідно.

### **Гідроксихлорохін**

***Моніторинг за допомогою визначення печінкових ферментів та ниркової функції щорічно рекомендований умовно.***

Відповідно до інструкції з медичного застосування гідроксихлорохіну, необхідно проводити періодичний лабораторний моніторинг, якщо пацієнти отримують тривалу терапію (32).

***Умовно рекомендуються базовий і щорічний скринінг сітківки після початку лікування гідроксихлорохіном.***

Слід проводити щорічний скринінг у дітей, а не чекати 5 років між початковим рівнем і наступним щорічним скринінгом, як це рекомендовано для дорослих, які отримують гідроксихлорохін. Кумулятивний вплив гідроксихлорохіну на розвиток викликає занепокоєння, оскільки діти можуть отримувати лікування протягом тривалих періодів і можуть бути не в змозі сформулювати інформацію щодо проблем зору. Початковий скринінг сітківки повинен бути завершений якнайшвидше та його можна поєднати зі скринінгом на увеїт, коли це можливо. Для первинного скринінгу сітківки не потрібно відкладати лікування.

### **Інгібітори фактора некрозу пухлин (TNFi) (усі)**

***Моніторинг за допомогою аналізу печінкових ферментів та ниркової функції щорічно рекомендується умовно.***

Згідно з інструкціями, у зв'язку з лікуванням TNFi повідомлялося про цитопенії та порушення печінкової функції. Тому рекомендується щонайменше щорічна діагностика (34-35).

### **Абатацепт**

***Умовно не рекомендується проводити рутинний лабораторний моніторинг.***

У плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях застосування абатацепту при ЮІА діти мали однакові показники загального аналізу крові та печінкових ферментів незалежно від групи лікування, і у інструкції до лікарського засобу не пропонується лабораторного моніторингу (36,37). Рішення щодо проведення лабораторного моніторингу можна обговорити з пацієнтами/опікунами, які, як і деякі учасники голосування, можуть віддати перевагу звичайному моніторингу для виявлення потенційних побічних ефектів, навіть якщо вони рідкісні.

### **Тоцилізумаб**

***Моніторинг за допомогою результатів: загального аналізу крові та аналізу печінкових ферментів протягом перших 1-2 місяців використання та кожні 3-4 місяці після цього умовно рекомендується.***

*Умовно рекомендується контролювати рівень ліпідів кожні 6 місяців, згідно з інструкцією до лікарського засобу.*

*Умовно рекомендуються зміни у призначенні тоцилізумабу, якщо моніторинг виявляє підвищення рівня печінкових ферментів (якщо в 1–3 рази перевищує ВМН - зменшити дозу або збільшити інтервал між дозами, якщо >3 рази вище ВМН - припинити введення, якщо >5 разів вище ВМН-припинити лікування), нейтропенія (500–1000/мм<sup>3</sup>), або тромбоцитопенія (50 000–100 000/мм<sup>3</sup>), згідно з інструкцією до лікарського засобу.*

Відповідно до інструкції до лікарського засобу, розпочинати лікування тоцилізумабом не рекомендується пацієнтам із підвищеними рівнями печінкових ферментів (>1,5 рази ВМН) (38). У пацієнтів, у яких результати аналізу печінкової функції стають значно підвищеними (>5 разів вище ВМН), лікування слід припинити. У листку-вкладиші зазначено, що рішення про припинення прийому тоцилізумабу через відхилення лабораторних показників має ґрунтуватися на медичній оцінці окремого пацієнта. Тому ця рекомендація є умовною.

### **Анакінра**

*Моніторинг на основі результатів загального аналізу крові та аналізу печінкової функції протягом перших 1-2 місяців використання та кожні 3-4 місяці після цього умовно рекомендується.*

При застосуванні анакінри можуть виникати аномальні показники печінкової функції, нейтропенія. (39) З цієї причини, а також з огляду на тяжкість основного захворювання необхідно проводити регулярне спостереження.

### **Канакінумаб**

*Моніторинг на основі результатів загального аналізу крові та аналізу печінкової функції протягом перших 1-2 місяців використання та кожні 3-4 місяці після цього умовно рекомендується.*

Під час III фази клінічного дослідження канакінумабу при системному ЮІА були відзначені аномальні результати печінкової функції і цитопенії (40). З цієї причини, а також з огляду на тяжкість основного захворювання необхідно проводити регулярне спостереження.

### **Тофацитиніб**

*Моніторинг на основі результатів загального аналізу крові та аналізу печінкової функції протягом перших 1-2 місяців використання та кожні 3-4 місяці після цього умовно рекомендується.*

*Умовно рекомендований контроль рівня ліпідів через 1-2 місяці після початку лікування згідно з інструкцією до лікарського засобу.*

***Настійно рекомендується змінити спосіб застосування тофацитинібу, якщо моніторинг виявляє лабораторні аномалії, що викликають занепокоєння. Зокрема, лікування слід припинити, якщо рівень гемоглобіну становить <8 г/дл або знижується на >2 г/дл, або при тяжкій нейтропенії (<500/мм<sup>3</sup>) або лімфопенії (<500/мм<sup>3</sup>).***

Дані щодо тофацитинібу не були частиною початкового огляду літератури, але комісія визнала важливим включити цю рекомендацію, оскільки у 2020 році тофацитиніб було схвалено FDA для лікування ЮІА (41). Для цього було організовано додаткове засідання колегії для голосування.

## **ІНФЕКЦІЙНИЙ НАГЛЯД**

### **Туберкульоз (ТБ)**

***Скринінг на туберкульоз умовно рекомендується перед початком терапії біологічними протиревматичними препаратами, що модифікують хворобу (DMARD), а також, якщо є сумніви щодо зараження туберкульозом після цього.***

Занепокоєння щодо зараження туберкульозом слід тлумачити широко і це може включати контакт із хворим на активний туберкульоз, поїздки до місць, де туберкульоз є ендемічним, контакт із особами високого ризику (наприклад, ув'язненими, відвідувачами з ендемічних по туберкульозу районів) або проживання в громадах з більшою частотою туберкульозу (42,43). Умовна рекомендація відображає 2 основні проблеми: у певних невідкладних клінічних ситуаціях шкода від очікування результатів скринінгу на туберкульоз може переважити переваги лікування. Наприклад, у дитини з активним системним ЮІА та синдромом активації макрофагів (MAS) лікування не слід відкладати до отримання результатів скринінгу на туберкульоз. Щорічне обстеження на туберкульоз може створити проблеми для дітей і сімей. Страховики або установи можуть вимагати певний метод скринінгу, який є потенційно проблематичним (44,45). Наприклад, скринінг на туберкульоз можна проводити за допомогою анкети; однак це залежить від знання експозиції. Тест на вивільнення інтерферону- $\gamma$  є дорогим, непридатним для маленьких дітей і часто дає невизначені результати, особливо під час анергії. Шкірна туберкулінодіагностика залежить від користувача та є незручною, оскільки потрібні 2 візити. Крім того, хибнопозитивні результати часто призводять до непотрібної рентгенографії грудної клітки та лікування ізоніазидом. Для дітей, які проживають у місцях з низьким рівнем поширеності туберкульозу, обов'язкове щорічне лабораторне обстеження на туберкульоз є великим тягарем витрат, незручностей і болю, що не підтверджено в розглянутій літературі.

### **Вірусні інфекції**

Учасники дискусії, які голосували, не змогли дійти консенсусу щодо того, чи слід перевіряти титри антитіл до певних інфекцій (наприклад, кір, вітряна віспа, гепатит В, гепатит С) усім дітям з ЮІА перед початком лікування імуносупресивними препаратами, хоча більшість учасників дискусії були проти такої практики. Деякі члени комісії вважали, що ця інформація може бути корисною для управління ризиками у разі спалаху або впливу. Більшість вважали, що скринінг повністю імунізованої дитини не принесе користі та може затримати лікування та призвести до непотрібних витрат. Хоча скринінг на гепатит В і С проводиться у дорослих перед лікуванням DMARDs, більшість дітей ефективно імунізовані проти гепатиту В немовлятами (46), і кількість дітей віком до 19 років з гепатитом С у США залишається надзвичайно низьким. (47)

### **ІМУНІЗАЦІЯ**

Оскільки деякі пацієнти мають занепокоєння щодо безпеки вакцин при ЮІА, клініцисти повинні обговорити з сім'ями докази, які переконливо підтверджують переваги та безпеку вакцин. Коли це можливо, імунізацію слід проводити згідно з графіком, рекомендованим АСІР і ААР або відповідними національними рекомендаціями. Оскільки графіки імунізації часто оновлюються, лікарі повинні переконатися, що вони використовують останні версії. Численні когортні дослідження продемонстрували, що більшість дітей з ЮІА розвивають захисну реакцію після щеплень і що імунізація не викликає загострення захворювання (49-52).

***Щорічна імунізація інактивованою вакциною проти грипу настійно рекомендована усім дітям з ЮІА.***

Усі діти з ЮІА, включаючи дітей, які отримують імуносупресивні препарати, повинні щорічно отримувати інактивовані щеплення проти грипу (53). Ця рекомендація є сильною, незважаючи на дуже низькі докази щодо ЮІА, враховуючи переважну перевагу підтверджувальної літератури щодо інших запальних захворювань та ризик тяжкої інфекції (54-57). Інтраназальна імунізація проти грипу протипоказана дітям з ЮІА, які отримують імуносупресивну терапію, оскільки вона проводиться живою ослабленою вакциною.

***Імунізація (живими ослабленими та інактивованими) вакцинами настійно рекомендується дітям з ЮІА, які не отримують імуносупресивної терапії.***

Діти з ЮІА мають вищий ризик важкої інфекції у порівнянні з неуразженими дітьми, тому забезпечення належним захистом проти інфекцій необхідний. (58) Розгляд відносного ступеня імуносупресії різних

імуносупресивних препаратів, що використовуються при ЮІА, виходять за рамки цього проекту. Щоб помилитися в сторону безпеки, ці рекомендації застосовуються однаково до кожної дитини, що отримує імуносупресивні засоби при ЮІА (наприклад, DMARD, системні кортистероїди тривадої дії. (59).

***Дітям з ЮІА, які отримують імуносупресивну терапію настійно рекомендуються інактивовані вакцини.***

Особи з ЮІА повинні отримувати інактивовані вакцини відповідно до опублікованого графіка, пов'язаного з віком. Зокрема, діти, які проходять імуносупресивну терапію, повинні отримувати 23-валентну пневмококову полісахаридну вакцину на додаток до 13-валентної пневмококової кон'югованої вакцини, рекомендованої для усіх дітей (60,61).

***Коментар робочої групи:*** на момент розробки даної клінічної настанови вакцина для профілактики пневмококової інфекції - пневмококовий очищений полісахаридний антиген (23-серотипи) в Україні незареєстрована.

***Живі ослаблені вакцини умовно не рекомендуються дітям з ЮІА, які отримують імуносупресивну терапію.***

Як повідомили Центри з контролю та профілактики захворювань США (CDC), важкі ускладнення виникли після вакцинації певними живими ослабленими вірусними та бактеріальними вакцинами серед осіб з пригніченим імунітетом (62). Тому рекомендації для осіб з більшістю форм зміненої імунокомпетентності - не слід вакцинуватися живими ослабленими вакцинами. За даними CDC, вакцинацію живим вірусом слід відкласти на 1–6 місяців після припинення імуносупресивної терапії, залежно від конкретного збудника. (62) Є деякі докази того, що повторна імунізація живими ослабленими вакцинами може бути безпечною для дітей з ЮІА, які отримують певні специфічні імунодепресанти (52,63). Потрібна додаткова робота, щоб підтвердити офіційну рекомендацію в цій ситуації, оскільки дослідженням досі не вистачало можливостей для виявлення рідкісних, серйозних ускладнень.

***Імунізація умовно рекомендована дітям з активним несистемним ЮІА, які ще не були імунізовані проти кору, епідемічного паротиту, краснухи та/або вітряної віспи перед початком прийому імуносупресивних препаратів.***

Ця рекомендація виключає активний, нелікований системний ЮІА, при якому відкладення початку лікування для щеплень може бути непомірним. За даними CDC, імуносупресивну терапію слід розпочинати лише через 4 тижні після введення живої вакцини та в ідеалі через 2 тижні після введення інактивованої вакцини. Якщо припинення/відстрочка прийому ліків є неможливим, імунізацію живою ослабленою вакциною слід відкласти та

провести пізніше, коли хвороба перебуває в стадії ремісії і дитина більше не лікується (64).

***Вакцини настійно рекомендуються для домашніх контактів дітей з ЮІА, які отримують імуносупресивну терапію.***

Імунізація членів родини дітей з імунодепресією має вирішальне значення для зменшення впливу інфекцій вдома. Побутові контакти та інші тісні контакти осіб зі зміненою імунною компетенцією повинні отримати всі вакцини, що відповідають віку та впливу, як інактивовані, так і живі, за винятком вакцини проти віспи (59,65). Якщо член сім'ї отримав вакцину проти вітряної віспи і у нього з'явився висип, слід уникати прямого контакту, поки висип не зникне. Так само всі члени сім'ї повинні мити руки після зміни підгузків немовляти, яка нещодавно отримала ротавірусну вакцину, щоб мінімізувати передачу інфекції. Якщо сумніви залишаються, перед імунізацією можна переглянути CDC або місцеві рекомендації.

## **ВІЗУАЛІЗАЦІЯ**

***Настійно не рекомендується використовувати рентгенографію, як скринінговий тест перед розширеною візуалізацією з метою виявлення активного синовіту або ентезиту.***

Рентгенографія недостатньо чутлива для оцінки запалення суглобів і ентезиту у дітей і може затримувати клінічно відповідну візуалізацію та лікування (66-68). Непотрібне опромінення може завдати значної шкоди дітям, що розвиваються (69). Рентгенографію слід обмежити оцінкою пошкодження, пов'язаного з ЮІА, або дослідженням альтернативних діагнозів.

***Візуалізаційні дослідження умовно рекомендуються для використання при внутрішньосуглобових ін'єкціях глюкокортикоїдів у важкодоступні суглоби або для конкретної локалізації поширення запалення.***

Ця рекомендація включає УЗД та/або флюороскопію. Особливі суглоби, до яких може бути важко отримати доступ, включають крижово-клубові суглоби, стегна, СНЩС, плечові, середні та підтаранні суглоби. Ця рекомендація є умовною, оскільки вона залежить від кваліфікації лікаря, наявності зображень, вартості та ризику затримки лікування (70-72).

## Литература

1. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res (Hoboken)*.2011;63(4):465–82. [PubMed: 21452260]
2. Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, et al. 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. *Arthritis Care Res (Hoboken)*.2013;65(10):1551–63. [PubMed: 24078300]
3. Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis. *Arthritis Rheumatol*.2019;71(6):846–863. [PubMed: 31021537]
4. Angeles-Han ST, Ringold S, Beukelman T, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Screening, Monitoring, and Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*.2019;71(6):703–716. [PubMed: 31021540]
5. Onel KH D;Shenoi S;. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA): Therapeutic Approaches for Oligoarthritis, Temporomandibular Joint Arthritis (TMJ), and Systemic JIA, Medication Monitoring, Immunizations and Non-Pharmacologic Therapies. presented at: ACR Convergence; 11/08/2020 2020;
6. Andrews JC, Schunemann HJ, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation’s direction and strength. *J Clin Epidemiol*.2013;66(7):726–35. [PubMed: 23570745]
7. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*.2008;336(7650):924–6. [PubMed: 18436948]
8. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ*.2010;182(18):E839–42. [PubMed: 20603348]
9. Kuntze G, Nesbitt C, Whittaker JL, et al. Exercise Therapy in Juvenile Idiopathic Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Phys Med Rehabil*.2018;99(1):178–193 e1. [PubMed: 28729171]
10. Tarakci E, Arman N, Tarakci D, et al. Leap Motion Controller-based training for upper extremity rehabilitation in children and adolescents with physical disabilities: A randomized controlled trial. *J Hand Ther*.2020;33(2):220–228 e1. [PubMed: 31010703]
11. Das JK, Salam RA, Thornburg KL, et al. Nutrition in adolescents: physiology, metabolism, and nutritional needs. *Ann N Y Acad Sci*.2017;1393(1):21–33. [PubMed: 28436102]
12. Beluska-Turkan K, Korczak R, Hartell B, et al. Nutritional Gaps and Supplementation in the First 1000 Days. *Nutrients*.2019;11(12)
13. Gidding SS, Dennison BA, Birch LL, et al. Dietary recommendations for children and adolescents: a guide for practitioners. *Pediatrics*.2006;117(2):544–59. [PubMed: 16452380]
14. Schrandt JJ, Marcelis C, de Vries MP, et al. Does food intolerance play a role in juvenile chronic arthritis? *Br J Rheumatol*.1997;36(8):905–8. [PubMed: 9291861]
15. Nousiainen P, Merras-Salmio L, Aalto K, et al. Complementary and alternative medicine use in adolescents with inflammatory bowel disease and juvenile idiopathic arthritis. *BMC Complement Altern Med*.2014;14: 124. [PubMed: 24708564]
16. Gheita T, Kamel S, Helmy N, et al. Omega-3 fatty acids in juvenile idiopathic arthritis: effect on cytokines (IL-1 and TNF-alpha), disease activity and response criteria. *Clin Rheumatol*.2012;31(2):363–6. [PubMed: 21922187]

17. Drechsel P, Studemann K, Niewerth M, et al. Pregnancy outcomes in DMARD-exposed patients with juvenile idiopathic arthritis-results from a JIA biologic registry. *Rheumatology (Oxford)*.2020;59(3):603–612. [PubMed: 31412128]
18. Meyer BM. The Food and Drug Administration Amendments Act of 2007: drug safety and health-system pharmacy implications. *Am J Health Syst Pharm*.2009;66(24 Suppl 7): S3–5.
19. Vora SS, Bengtson CE, Syverson GD, et al. An evaluation of the utility of routine laboratory monitoring of juvenile idiopathic arthritis (JIA) patients using non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): a retrospective review. *Pediatr Rheumatol Online J*.2010;8: 11. [PubMed: 20398286]
20. Blecker U, Gold BD. Gastritis and peptic ulcer disease in childhood. *Eur J Pediatr*.1999;158(7):541–6. [PubMed: 10412810]
21. Franova J, Fingerhutova S, Kobrova K, et al. Methotrexate efficacy, but not its intolerance, is associated with the dose and route of administration. *Pediatr Rheumatol Online J*.2016;14(1):36. [PubMed: 27301536]
22. Kocharla L, Taylor J, Weiler T, et al. Monitoring methotrexate toxicity in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*.2009;36(12):2813–8. [PubMed: 19918032]
23. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*.2016;68(1):1–26.
24. Hunt PG, Rose CD, McIlvain-Simpson G, et al. The effects of daily intake of folic acid on the efficacy of methotrexate therapy in children with juvenile rheumatoid arthritis. A controlled study. *J Rheumatol*.1997;24(11):2230–2. [PubMed: 9375889]
25. Ravelli A, Migliavacca D, Viola S, et al. Efficacy of folinic acid in reducing methotrexate toxicity in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*.1999;17(5):625–7. [PubMed: 10544851]
26. Sulfasalazine. <http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=524>
27. Imundo LF, Jacobs JC. Sulfasalazine therapy for juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*.1996;23(2):360–6. [PubMed: 8882047]
28. van Rossum MA, Fiselier TJ, Franssen MJ, et al. Sulfasalazine in the treatment of juvenile chronic arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. Dutch Juvenile Chronic Arthritis Study Group. *Arthritis Rheum*.1998;41(5):808–16. [PubMed: 9588731]
29. Tremblay L, Pineton de Chambrun G, De Vroey B, et al. Stevens-Johnson syndrome with sulfasalazine treatment: report of two cases. *J Crohns Colitis*.2011;5(5):457–60. [PubMed: 21939920]
30. Leflunomide.  
<https://www.google.com/url?q=http://products.sanofi.us/arava/Arava.html&sa=D&ust=1607360830623000&usg=AOvVaw3f71RYIHwligW-TWRSuoOh>
31. Baker C, Feinstein JA, Ma X, et al. Variation of the prevalence of pediatric polypharmacy: A scoping review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*.2019;28(3):275–287. [PubMed: 30724414]
32. Hydroxychloroquine.  
[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/009768s037s045s0471bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/009768s037s045s0471bl.pdf)
33. Wei Q, Wang W, Dong Y, et al. Five years follow-up of juvenile lupus nephritis: a single-center retrospective cohort study. *Ann Palliat Med*.2021;10(7):7351–7359. [PubMed: 34263620]
34. Azevedo VF, Silva MB, Marinello DK, et al. Leukopenia and thrombocytopenia induced by etanercept: two case reports and literature review. *Rev Bras Reumatol*.2012;52(1):110–2. [PubMed: 22286650]
35. Adalimumab. <https://www.rxabbvie.com/pdf/humira.pdf>
36. Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, et al. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. *Lancet*.2008;372(9636):383–91. [PubMed: 18632147]
37. Abatacept. [https://packageinserts.bms.com/pi/pi\\_orencia.pdf](https://packageinserts.bms.com/pi/pi_orencia.pdf)

## 38. Tocilizumab.

[https://www.google.com/url?q=https://www.gene.com/download/pdf/actemra\\_prescribing.pdf&sa=D&ust=1607360830625000&usg=AOvVaw2x3SZrb2wJwqhPzOxP90iG](https://www.google.com/url?q=https://www.gene.com/download/pdf/actemra_prescribing.pdf&sa=D&ust=1607360830625000&usg=AOvVaw2x3SZrb2wJwqhPzOxP90iG)

39. Diallo A, Mekinian A, Boukari L, et al. [Severe hepatitis in a patient with adult-onset Still's disease treated with anakinra]. *Rev Med Interne*.2013;34(3):168–70. Hepatite aigue medicamenteuse a l'anakinra chez une patiente traitee pour une maladie de Still de l'adulte. [PubMed: 23182291]

40. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, et al. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med*.2012;367(25):2396–406. [PubMed: 23252526]

## 41. Tofacitinib.

<https://www.google.com/url?q=http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id%3D959%23section-5.7&sa=D&ust=1607360830550000&usg=AOvVaw3Y7Tg1OelnKbMKuJSAFggU>

42. CDC TB Guidelines.  
<https://www.cdc.gov/tb/topic/populations/tbinchildren/default.htm#:~:text=TB%20skin%20testing%20is%20considered,than%205%20years%20of%20age.&text=All%20children%20with%20a%20positive,should%20undergo%20a%20medical%20evaluation>

43. Cowger TL, Wortham JM, Burton DC. Epidemiology of tuberculosis among children and adolescents in the USA, 2007–17: an analysis of national surveillance data. *Lancet Public Health*.2019;4(10):e506–e516. [PubMed: 31446052]

44. Gaensbauer J, Young J, Harasaki C, et al. Interferon-Gamma Release Assay Testing in Children Younger Than 2 Years in a US-Based Health System. *Pediatr Infect Dis J*.2020;39(9):803–807. [PubMed: 32804462]

45. Boncuoglu E, Kiymet E, Sahinkaya S, et al. Usefulness of screening tests for diagnosis of latent tuberculosis infection in children. *Pediatr Pulmonol*.2021;56(5):1114–1120. [PubMed: 33200565]

46. Hino K, Katoh Y, Vardas E, et al. The effect of introduction of universal childhood hepatitis B immunization in South Africa on the prevalence of serologically negative hepatitis B virus infection and the selection of immune escape variants. *Vaccine*.2001;19(28-29):3912–8. [PubMed: 11427265]

47. Ryerson AB, Schillie S, Barker LK, et al. Vital Signs: Newly Reported Acute and Chronic Hepatitis C Cases - United States, 2009–2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*.2020;69(14):399–404. [PubMed: 32271725]

48. Robinson CL, Bernstein H, Poehling K, et al. Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Children and Adolescents Aged 18 Years or Younger - United States, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*.2020;69(5):130–132. [PubMed: 32027628]

49. Aikawa NE, Trudes G, Campos LM, et al. Immunogenicity and safety of two doses of a non-adjuvanted influenza A H1N1/2009 vaccine in young autoimmune rheumatic diseases patients. *Lupus*.2013;22(13):1394–8. [PubMed: 24076765]

50. Toplak N, Subelj V, Kveder T, et al. Safety and efficacy of influenza vaccination in a prospective longitudinal study of 31 children with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*.2012;30(3):436–44. [PubMed: 22513085]

51. Heijstek MW, Scherpenisse M, Groot N, et al. Immunogenicity and safety of the bivalent HPV vaccine in female patients with juvenile idiopathic arthritis: a prospective controlled observational cohort study. *Ann Rheum Dis*.2014;73(8):1500–7. [PubMed: 23723319]

52. Heijstek MW, Kamphuis S, Armbrust W, et al. Effects of the live attenuated measles-mumps-rubella booster vaccination on disease activity in patients with juvenile idiopathic arthritis: a randomized trial. *JAMA*.2013;309(23):2449–56. [PubMed: 23780457]

53. Grohskopf LA, Alyanak E, Broder KR, et al. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2020–21 Influenza Season. *MMWR Recomm Rep*.2020;69(8):1–24.

54. Benchimol EI, Hawken S, Kwong JC, et al. Safety and utilization of influenza immunization in children with inflammatory bowel disease. *Pediatrics*.2013;131(6): e1811–20. [PubMed: 23650306]
55. Papp KA, Haraoui B, Kumar D, et al. Vaccination Guidelines for Patients With Immune-Mediated Disorders on Immunosuppressive Therapies. *J Cutan Med Surg*.2019;23(1):50–74. [PubMed: 30463418]
56. Ogimi C, Tanaka R, Saitoh A, et al. Immunogenicity of influenza vaccine in children with pediatric rheumatic diseases receiving immunosuppressive agents. *Pediatr Infect Dis J*.2011;30(3):208–11. [PubMed: 20861757]
57. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*.2020;79(1):39–52. [PubMed: 31413005]
58. Beukelman T, Xie F, Chen L, et al. Rates of hospitalized bacterial infection associated with juvenile idiopathic arthritis and its treatment. *Arthritis Rheum*.2012;64(8):2773–80. [PubMed: 22569881]
59. Immunizations and Immunosuppression. <https://www.google.com/url?q=https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/immunocompetence.html&sa=D&ust=1607360830423000&usg=AOvVaw1PdJggmI3YSUxGLjspiivV>
60. Centers for Disease C, Prevention. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*.2012;61(40):816–9. [PubMed: 23051612]
61. Strikas RA, Centers for Disease C, Prevention, et al. Advisory committee on immunization practices recommended immunization schedules for persons aged 0 through 18 years--United States, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*.2015;64(4):93–4. [PubMed: 25654610]
62. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*.2014;58(3):309–18. [PubMed: 24421306]
63. Uziel Y, Moshe V, Onozo B, et al. Live attenuated MMR/V booster vaccines in children with rheumatic diseases on immunosuppressive therapy are safe: Multicenter, retrospective data collection. *Vaccine*.2020;38(9):2198–2201. [PubMed: 31987692]
64. American Academy of Pediatrics. Immunization in special clinical circumstances. In: Pickering L BC, Kimberlin D, Long S, eds, ed. *Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 28 ed. American Academy of Pediatrics.
65. Petersen BW, Damon IK, Pertowski CA, et al. Clinical guidance for smallpox vaccine use in a postevent vaccination program. *MMWR Recomm Rep*.2015;64(RR-02):1–26.
66. Oren B, Oren H, Osma E, et al. Juvenile rheumatoid arthritis: cervical spine involvement and MRI in early diagnosis. *Turk J Pediatr*.1996;38(2):189–94. [PubMed: 8701483]
67. Malattia C, Damasio MB, Pistorio A, et al. Development and preliminary validation of a paediatric-targeted MRI scoring system for the assessment of disease activity and damage in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*.2011;70(3):440–6. [PubMed: 21109519]
68. Sureda D, Quiroga S, Arnal C, et al. Juvenile rheumatoid arthritis of the knee: evaluation with US. *Radiology*.1994;190(2):403–6. [PubMed: 8284388]
69. Berrington de Gonzalez A, Darby S. Risk of cancer from diagnostic X-rays: estimates for the UK and 14 other countries. *Lancet*.2004;363(9406):345–51. [PubMed: 15070562]
70. Young CM, Shiels WE 2nd, Coley BD, et al. Ultrasound-guided corticosteroid injection therapy for juvenile idiopathic arthritis: 12-year care experience. *Pediatr Radiol*.2012;42(12):1481–9. [PubMed: 22940711]
71. Laurell L, Court-Payen M, Nielsen S, et al. Ultrasonography and color Doppler in juvenile idiopathic arthritis: diagnosis and follow-up of ultrasound-guided steroid injection in the

wrist region. A descriptive interventional study. *Pediatr Rheumatol Online J.*2012;10: 11. [PubMed: 22520244]

72. Resnick CM, Vakilian PM, Kaban LB, et al. Is Intra-Articular Steroid Injection to the Temporomandibular Joint for Juvenile Idiopathic Arthritis More Effective and Efficient When Performed With Image Guidance? *J Oral Maxillofac Surg.*2017;75(4):694–700. [PubMed: 28718441]

73. Adnine A, Nadiri K, Soussan I, et al. Mental health problems experienced by patients with rheumatic diseases during COVID-19 pandemic. *Curr Rheumatol Rev.*2021;

74. Golimumab <https://www.pharmacytimes.com/news/fda-approves-golimumab-for-active-polyarticular-juvenile-idiopathic-arthritis-extension-of-psa-indication>

75. COVID APPROVAL. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-covid-19-vaccine>

76. COVIDEUA 5-11. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-authorizes-pfizer-biontech-covid-19-vaccine-emergency-use-children-5-through-11-years-age>

77. COVID EUA 12-18. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-pfizer-biontech-covid-19-vaccine-emergency-use>

78. Curtis JR, Johnson SR, Anthony DD, et al. American College of Rheumatology Guidance for COVID-19 Vaccination in Patients With Rheumatic and Musculoskeletal Diseases: Version 3. *Arthritis Rheumatol.*2021;

79. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-approves-label-changes-use-general-anesthetic-and-sedation-drugs>

80. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 2. *Arthritis Rheumatol.*2021;73(4): e13–e29. [PubMed: 33277976]