



**МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

Клинические рекомендации

Криопирин-ассоциированные периодические синдромы

Кодирование по Международной **E.85.0**
статистической классификации
болезней и проблем, связанных
со здоровьем:

Возрастная группа: **дети от 0 до 18 лет**

Год утверждения: **2021 (пересмотр каждые 3 года)**

Разработчики клинической рекомендации:

- **Ассоциация детских ревматологов**
- **Ассоциация медицинских генетиков**

Утверждены
Ассоциацией детских ревматологов
Ассоциацией медицинских генетиков

Одобрены
Научно-практическим советом Министерства
Здравоохранения Российской Федерации

Оглавление

Список сокращений	4
Термины и определения	6
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний).....	8
1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).	8
1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	8
1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	9
1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ).	10
1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).	10
1.5.1. Критерии установления диагноза криопирин-ассоциированных периодических синдромов	11
1.6. Клиническая картина криопирин-ассоциированных периодических синдромов	11
1.6.1. Клиническая картина семейного холодового аутовоспалительного синдрома	12
1.6.2. Клиническая картина синдрома Макла-Уэлса	12
1.6.3. Клиническая картина синдрома CINCA/NOMID	13
2. Диагностика криопирин-ассоциированных периодических синдромов, медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики	16
2.1. Обследование пациентов с подозрением на криопирин-ассоциированные периодические синдромы	16
2.1.1. Жалобы и анамнез.....	16
2.1.2. Физикальное обследование	17
2.1.3. Лабораторные диагностические исследования	23
2.1.4. Инструментальные диагностические исследования	29
2.1.5. Иные диагностические исследования	37
2.2. Обследование пациентов с криопирин-ассоциированными периодическими синдромами с подозрением на гемофагоцитарный синдром	40
2.2.1. Физикальное обследование при подозрении на гемофагоцитарный синдром	41
2.2.2. Лабораторные диагностические исследования при подозрении на гемофагоцитарный синдром	43
2.2.3. Инструментальные диагностические исследования при подозрении на гемофагоцитарный синдром	44
2.2.4. Иные диагностические исследования при подозрении на гемофагоцитарный синдром.....	46
2.2.5. Критерии установления диагноза вторичный гемофагоцитарный синдром пациентам с криопирин-ассоциированными периодическими синдромами.	47
2.3. Обследование пациентов с подтвержденным диагнозом криопирин-ассоциированными периодическими синдромами в стадии активной болезни с целью назначения/коррекции терапии.....	47
2.3.1. Лабораторные диагностические исследования	47
2.3.2. Инструментальные диагностические исследования.....	51
2.3.3. Иные диагностические исследования	55
3. Лечение пациентов с криопирин-ассоциированными периодическими синдромами, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	61
3.1. Консервативное лечение	61
3.1.2. Лечение гемофагоцитарного синдрома у пациентов с криопирин-ассоциированными периодическими синдромами	65

3.2. Хирургическое лечение	69
3.3. Немедикаментозное лечение	69
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение пациентов с криопирин-ассоциированными периодическими синдромами, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов	70
5. Профилактика и диспансерное наблюдение пациентов с криопирин-ассоциированными периодическими синдромами, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики	72
5.1. Профилактика.....	72
5.2. Диспансерное наблюдение пациентов с криопирин-ассоциированными периодическими синдромами в условиях стационара/дневного стационара, инициировавшего назначение патогенетической терапии	73
5.3. Диспансерное наблюдение пациентов с криопирин-ассоциированными периодическими синдромами в амбулаторно-поликлинических условиях	96
5.4. Онконастороженность у пациентов с криопирин-ассоциированными периодическими синдромами условиях лечения канакинумабом в сочетании (или без) ГКС	111
6. Организация оказания медицинской помощи.....	115
6.1. Показания к госпитализации и выписке пациентов.	115
6.1.1. Подозрение на криопирин-ассоциированные периодические синдромы	115
6.1.2. Установленный диагноз криопирин-ассоциированного периодического синдрома, активная стадия.	116
6.1.3. Установленный диагноз криопирин-ассоциированный периодический синдром с активным гемофагоцитарным синдромом	116
6.1.4. Установленный диагноз криопирин-ассоциированного периодического синдрома в стадии ремиссии.....	116
6.2. Нормативно-правовые документы, в соответствии с которыми оказывается медицинская помощь детям с криопирин-ассоциированными периодическими синдромами	117
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)	118
7.1 Исходы и прогноз.....	119
Критерии оценки качества медицинской помощи.....	121
Список литературы	163
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке к пересмотру клинических рекомендаций	171
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	172
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата	175
Приложение Б. Алгоритмы действий врача	200
I Алгоритм действия врача.....	200
II Тактика ведения пациентов с CAPS в зависимости от фенотипа и генотипа	201
Приложение В. Информация для пациента.....	203
Приложение Г1-Г4. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях	210
Приложение Г1. Индекс активности аутовоспалительных заболеваний AIDAI.....	210
Приложение Г2. Индекс активности CAPS (DAS-MWS)	211
Приложение Г3. Индекс повреждений при аутовоспалительных заболеваниях (ADDI).....	213
Приложение Г4. Сроки проведения контроля эффективности терапии CAPS.....	216

Список сокращений

АВЗ – Аутовоспалительные заболевания

АГ – Артериальная гипертензия

АЛТ – Аланинаминотрансфераза

АСТ – Аспаратаминотрансфераза

АНФ – Антинуклеарный фактор

АНЦА – Антинейтрофильные цитоплазматические антитела (антитела к цитоплазме нейтрофилов)

АЦЦП – Антитела к циклическому цитруллинсодержащему пептиду

ББ – Болезнь Бехчета

БСВ – Болезнь Стилла взрослых

ВАШ – Визуальная аналоговая шкала

ВЗК – Воспалительные заболевания кишечника

ГИБП – Генно-инженерные биологические препараты

ГКС – Глюкокортикостероиды

ГФС – Гемофагоцитарный синдром

ДНК – Дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖКТ – Желудочно-кишечный тракт

ЗФМ – Затяжная фебрильная миалгия

ИЛ – Интерлейкин

КТ – Компьютерная томография

КФК – Креатинфосфокиназа

ЛФК – Лечебная физкультура

МКБ – Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем

МРТ – Магнитно-резонансная томография

НПВП – Нестероидные противовоспалительные препараты

ОРИ – Острая респираторная инфекция

ПШГ – Пурпура Шенлейна-Геноха

ПЭТ – Позитронная эмиссионная томография

РДС – Респираторный дистресс-синдром

РС – Рассеянный склероз

РФ – Ревматоидный фактор

РФП – Радиофармпрепарат

Ассоциация детских ревматологов. Проект клинических рекомендаций.

САА – Сывороточный амилоид А

СОЭ – Скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

СШ – Синдром Шнитцлера

сЮА – Системный юношеский артрит (юношеский артрит с системным началом)

ССЛ – Семейная средиземноморская лихорадка

УЗИ – Ультразвуковое исследование

УП – Узелковый полиартериит

ФК – Функциональный класс

ФНО – Фактор некроза опухоли

ХПН – Хроническая почечная недостаточность

ЦМВ – Цитомегаловирус

ЭГДС – Эзофагогастродуоденоскопия

ЭКГ – Электрокардиография

ЭхоКГ – Эхокардиография

ЮА – Юношеский артрит

ЮАС – Ювенильный анкилозирующий спондилоартит

SINCA – Младенческое мультисистемное воспалительное заболевание

EUROFEVER – Международный проект по изучению аутовоспалительных заболеваний, созданный в рамках PRINTO

FCAS – Семейная холодовая крапивница

FMF – Семейная средиземноморская лихорадка

HLA-B27 – Антиген В27 главного комплекса гистосовместимости 1 класса

Ig G, M, A – Иммуноглобулин G, M, A

HIDS/MKD – Синдром гипериммуноглобулинемии D/синдром дефицита мевалонаткиназы (Hyperimmunoglobulinemia D-syndrome/ Mevalonate Kinase Deficiency syndrome)

MWS – Синдром Макла-Уэлса

PFAPA – Синдром PFAPA (Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and Adenitis)

Per os – Через рот, перорально

Scl-70 – Негистонный хромосомный белок Scl-70, который представляет собой фермент топоизомеразу I с молекулярной массой 70 кДа

Th – Т лимфоциты хелперы

TRAPS – Периодический синдром, ассоциированный с мутацией рецептора фактора некроза опухолей (TNF-receptor-associated periodic syndrome)

Термины и определения

Аутовоспалительные синдромы – группа наследственных моногенных заболеваний, характеризующихся не провоцируемыми приступами воспаления и проявляющихся лихорадкой и клинической симптоматикой, напоминающей ревматическую (артриты, сыпи, серозиты, поражение ЦНС и др.) при отсутствии аутоиммунных и инфекционных причин.

Антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА, англ. – ANCA) – аутоантитела к компонентам цитоплазмы нейтрофилов. Встречаются при так называемых АНЦА-ассоциированных заболеваниях, в том числе при АНЦА-ассоциированных васкулитах.

Антиядерный фактор (АНФ) – аутоантитела, направленные против растворимых компонентов клеточного ядра (рибонуклеопротеинов), составляют целое семейство (более 200 разновидностей) антиядерных (антиядерных) антител (АНА).

Антитела к циклическому цитруллинсодержащему пептиду (АЦЦП, синонимы – анти-ЦЦП-АТ, анти-ЦЦП, анти-ССР) – гетерогенная группа IgG-аутоантител, которые распознают антигенные детерминанты филаггрина и других белков, содержащих атипичную аминокислоту цитруллин.

Антитела к Scl-70 – антисклеродермальные антитела к негистоновому хромосомному белку Scl-70, который представляет собой фермент топоизомеразы I с молекулярной массой 70 кДа, антитела к топоизомеразе I.

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) – группа лекарственных средств биологического происхождения, в том моноклональные антитела (химерные, гуманизированные, полностью человеческие) и рекомбинантные белки (обычно включают Fc фрагмента IgG человека), полученные с помощью методов генной инженерии, характеризующиеся селективным действием на определенные механизмы развития хронического воспаления, специфически подавляющие иммуновоспалительный процесс и замедляющие прогрессирование деструкции суставов.

Идиопатический [idiopathicus; идио- + греч. pathos страдание, болезнь] – возникающий без видимых причин, характеризующийся неясным происхождением.

Интерлейкины (ИЛ) – группа цитокинов, опосредующих активацию и взаимодействие иммунокомпетентных клеток в процессе иммунного ответа, а также регулирующих процессы миело- и эритропоэза.

Молекулы главного комплекса гистосовместимости I класса (A, B, C) – представляют пептиды из цитоплазмы на поверхности клетки (включая вирусные

Ассоциация детских ревматологов. Проект клинических рекомендаций.

пептиды при их наличии). Эти пептиды представляют собой фрагменты белков, разрушенных в протеосомах. Длина пептидов в среднем около 9 аминокислот. Чужеродные антигены привлекают Т-киллеры (также называемые CD8-положительными или цитотоксическими Т-клетками), которые уничтожают клетку-носитель антигена. Молекулы этого класса присутствуют на поверхности всех типов клеток, кроме эритроцитов и клеток трофобласта.

Молекулы главного комплекса гистосовместимости II класса (DP, DM, DOA, DOB, DQ, DR) – представляют антигены из пространства вне клетки Т-лимфоцитам. Некоторые антигены стимулируют деление Т-хелперов, которые затем стимулируют В-клетки для производства антител к данному антигену. Молекулы этого класса находятся на поверхности антигенпредставляющих клеток: дендритных клеток, макрофагов, В-лимфоцитов. Молекулы главного комплекса гистосовместимости III класса кодируют компоненты системы комплемента, белков, присутствующих в крови.

Ревматоидный фактор (РФ) – аутоантитела, реагирующие в качестве аутоантигена с собственными иммуноглобулинами G, подвергшимися изменению под влиянием какого-либо агента (например, вируса).

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – группа лекарственных препаратов, обладающих обезболивающим, жаропонижающим и противовоспалительным эффектами. Подразделяются на селективные (с-НПВП) и неселективные (н-НПВП) ингибиторы фермента циклооксигеназы.

Увеит – воспалительное заболевание сосудистой оболочки глаза.

Увеит передний (иридоциклит) – воспалительное поражение передних отделов увеального тракта.

Энтезит – воспаление entheses, в определенной точке, где сухожилия и связки прикрепляются к кости.

Юношеский (ювенильный) анкилозирующий спондилит (ЮАС) – хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов, характеризующееся обязательным поражением крестцово-подвздошных суставов и/или позвоночника с потенциальным исходом их в анкилоз, с частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов

Юношеский (ювенильный) [лат. Juvenīlis – молодой, юный] – свойственный молодёжи; молодой, юношеский.

HLA (Human Leukocyte Antigens) – человеческие лейкоцитарные антигены, или система тканевой совместимости человека – группа антигенов гистосовместимости, главный комплекс гистосовместимости у людей.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).

Криопирин-ассоциированные периодические синдромы (Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes) (далее – CAPS) – моногенные (наследственно обусловленные) аутовоспалительные заболевания (АВЗ), характеризующиеся хроническим рецидивирующим течением, лихорадкой, рецидивирующими кожными высыпаниями по типу крапивницы, глазными нарушениями (конъюнктивит, увеит), широким спектром поражения суставов - от артралгий до персистирующего артрита, вовлечением центральной и периферической нервной системы, развитием нейросенсорной тугоухости, амилоидоза (у 20–40% больных), почечной недостаточности, возможного летального исхода. Эти заболевания практически всегда сопровождаются повышением уровня острофазовых маркеров (СОЭ, СРБ, САА), тогда как аутоантитела (РФ, АНФ и др.) отсутствуют [1–6].

1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).

CAPS наследуются по аутосомно-доминантному типу, передаются одним из родителей – носителем аномальной копии гена (у каждого человека 2 копии всех генов). Риск передачи мутировавшей копии гена и болезни от родителя-носителя составляет 50%.

CAPS обусловлены мутацией гена *NLRP3* (известный также как *CIAS1*, *NALP3*, *PYPAF1*, *CATERPILLER1.1*), который расположен на длинном плече 1-й хромосомы и кодирует белок криопирин.

Криопирин входит в семейство внутриклеточных NOD-подобных рецепторов (NLR), содержит пириновый домен, нуклеотид-связывающий домен (NBS), домен, включающий повторяющиеся участки, богатые лейцином (LRR). Состоит из 1034 аминокислотных остатков, молекулярная масса 117,9 кДа. Образует олигомеры молекул в виде цепочки из небольшого числа одинаковых составных звеньев связывается с адаптерным белком ASC.

Криопирин играет ключевую роль в развитии генетически детерминированного воспалительного ответа, при активации способен связываться с другими белками с образованием крупного молекулярного комплекса – инфламмосомы – в макрофагах и нейтрофилах.

Инфламмосома – многобелковый олигомерный комплекс, участвующий в активации воспалительного ответа, включает *NLRP3* (криопирин), вспомогательный белок ASC (апоптоз-ассоциированный регуляторный белок) и прокаспазу-1; способствует продукции провоспалительных цитокинов (IL-1 β и IL-18); стимулируют пироптоз – особый вид программируемой клеточной гибели; в норме обеспечивает защиту от чужеродных микроорганизмов (бактерий и вирусов).

Мутации гена *NLRP3* приводят к неконтролируемой активации инфламмосомы *NLRP3*, повышению экспрессии IL-1 β , развитию клинической картины аутовоспалительного заболевания.

С гиперпродукцией провоспалительного цитокина IL-1 β связывают развитие клинических проявлений болезни (лихорадка, сыпь и другие) и патологических изменений лабораторных показателей (лейкоцитоз, повышение С-реактивного белка, СОЭ, SAA).

Мутация гена *NLRP3* обнаруживается у 60% пациентов с CAPS, у 50–70% с MWS и 65–75% с CINCA/NOMID. Описаны семейные случаи заболевания. Большинство случаев CINCA/NOMID- спорадические [3–5].

1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).

Сведения о распространенности CAPS в мире различны и часто недостоверны в связи с недостаточной информированностью врачей и гиподиагностикой. Распространенность CAPS в зависимости от варианта и региона проживания различается, но в целом составляет 1–3 случая на 1 000 000. По данным регистра EUROFEVER, полученным из 32 стран, в мире зарегистрировано около 150 пациентов с CAPS. В США распространенность CAPS составляет около 1:1 000 000, хотя формальных исследований не проводилось, и вероятное число не диагностированных случаев, особенно MWS, может быть большим. Во Франции частота встречаемости MWS составляет 1: 360 000. Возраст дебюта для FCAS и CINCA/NOMID очень ранний (практически с рождения), MWS может дебютировать как в детском возрасте, так и у взрослых, в 2/3 случаев – развивается у детей старшего возраста и подростков. Мальчики и девочки болеют с одинаковой частотой. Обострения напрямую связаны с воздействием холода при FCAS. Холод может являться триггером для развития воспалительных эпизодов для MWS, однако чаще такой взаимосвязи не прослеживается. CINCA/NOMID дебютирует и протекает независимо от провоцирующих факторов [3–5,7].

1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ).

Индивидуального кода МКБ10 у данной группы заболеваний нет. По основному осложнению заболевание согласно международной базе данных ORPHANET относится к классу IV, болезням эндокринной системы, расстройству питания и нарушению обмена веществ, E85.0. В качестве альтернативного кода диагноза возможно использовать для группы CAPS код M08.2, что имеет принципиальное значение и обеспечит правомочные основания оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной медицинской помощи в условиях стационаров ревматологического профиля.

1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).

В современной классификации моногенных (наследственных) и мультифакториальных АВЗ CAPS представлены в рубрике «системное воспаление с уртикарной сыпью» [8].

Классификационные критерии CAPS представлены в табл. 1.

Таблица 1. Классификационные критерии CAPS [9,10].

Наличие подтвержденного генотипа* NLRP3 и как минимум одного из критериев, перечисленных ниже:
<ul style="list-style-type: none">• Уртикарная сыпь• Покраснение глаз (конъюнктивит, эписклерит, увеит)• Нейросенсорная тугоухость
ИЛИ При отсутствии подтвержденного генотипа NLRP3†, наличие как минимум двух критериев из нижеперечисленных:
<ul style="list-style-type: none">• Уртикарная сыпь• Покраснение глаз (конъюнктивит, эписклерит, увеит)• Нейросенсорная тугоухость
Пациент с подтвержденным повышением острофазовых показателей воспаления (СОЭ, или СРБ, или САА) четко коррелирующих с клиническими проявлениями заболевания при тщательном исключении возможных маскирующих болезней (онкологические, инфекционные, аутоиммунные и другие врожденные аномалии иммунного ответа), при длительности анамнеза заболевания не менее 6 мес. может расцениваться как пациент с наследственной периодической лихорадкой.
*Патогенные или вероятно патогенные варианты (гетерозиготные при аутосомно-доминантном типе наследования болезни; гомозиготные или биаллельные компаунд гетерозиготные варианты в трансположении (генотип с двумя различными мутантными аллелями в одном локусе – при аутосомно-рецессивном типе наследования болезни).
†Варианты неопределенной клинической значимости (VUS). Доброкачественные или вероятно доброкачественные варианты исключаются.

1.5.1. Критерии установления диагноза криопирин-ассоциированных периодических синдромов

Диагноз CAPS устанавливается на основании совокупности анамнестических и клинических данных, результатов лабораторного исследования (биохимического и молекулярно-генетического анализа). Диагностические критерии CAPS представлены в табл. 2.

Таблица 2. Диагностические критерии CAPS [11].

Обязательный критерий	Дополнительные критерии
повышение уровня воспалительных маркеров (СРБ/SAA)	1. уртикароподобная сыпь 2. эпизоды, обусловленные холодом или стрессом 3. нейросенсорная тугоухость 4. мышечно-скелетные симптомы (артралгии/артрит/миалгия) 5. хронический асептический менингит 6. скелетные аномалии (разрастание эпифизов/ увеличение лобных бугров)
Диагноз CAPS устанавливается при наличии обязательного критерия в сочетании с ≥ 2 из 6 дополнительных.	

1.6. Клиническая картина криопирин-ассоциированных периодических синдромов

CAPS представлены тремя вариантами отличающимися по тяжести течения, прогнозу и характеру формирующихся осложнений: 1) семейный холодовой аутовоспалительный синдром/семейная холодовая крапивница (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome/Familial Cold Urticaria, FCAS/FCU); синдром Макла–Уэллса (Muckle–Wells Syndrome, MWS); хронический младенческий нервно-кожно-артикулярный синдром/младенческое мультисистемное воспалительное заболевание (Chronic Infantile Onset Neurologic Cutaneous Articular/Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease, CINCA/NOMID).

В настоящее время их рассматривают как клинические варианты одной болезни с различной выраженностью признаков и степенью тяжести патологического процесса и исхода. FCAS встречается достаточно редко, протекает часто доброкачественно и не

приводит к развитию серьезных жизнеугрожающих состояний. MWS и CINCA/NOMID являются наиболее тяжелыми по проявлениям, исходам и прогнозу [1–6].

Все три варианта CAPS представляют собой различные клинические варианты течения заболевания с клинической картиной разной степенью выраженности: от легкой до тяжелой.

Общими симптомами являются: лихорадка, уртикарноподобная сыпь, поражение опорно-двигательного аппарата, центральной и периферической нервной системы, органа зрения, развитие амилоидоза почек (у 20–40% больных) и почечной недостаточности [5,7,12]. Возможен летальный исход.

1.6.1. Клиническая картина семейного холодового аутовоспалительного синдрома

Семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS) - проявляется уртикарными высыпаниями и лихорадкой, возникающими при воздействии холода.

В 95% случаев заболевание дебютирует в первые 6 месяцев жизни, часто отмечается с рождения. Заболевание проявляется приступами лихорадки, сыпью по типу крапивницы и артралгиями, провоцируемыми воздействием холода, ветра или резкой сменой температур. Лихорадка обычно не достигает высоких значений. Кроме того, приступы лихорадки могут сопровождаться конъюнктивитом, потливостью, сонливостью, головной болью, мучительной жаждой и тошнотой. Симптомы возникают через 1–2 часа после воздействия холода, достигают пика через 6–8 часов от начала и исчезают через 24 часа. Эпизоды возникают более часто в холодное время года. Случаи амилоидоза при FCAS исключительно редки (2–4%).

1.6.2. Клиническая картина синдрома Макла-Уэлса

Синдром Макла-Уэллса (MWS) является промежуточным по тяжести среди CAPS и характеризуется повторяющимися эпизодами лихорадки и уртикарной сыпи, сопровождающимися симптомами поражения суставов и глаз [1,2,13,14].

Дебют заболевания возможен как в детском, так и во взрослом возрасте. Сыпь уртикарноподобная, в виде крапивницы, чаще без зуда, носит распространенный характер, затрагивая практически все участки тела: конечности, туловище, лицо. Высыпания могут быть пятнисто-папулезными, эритематозными. Размеры от мелкоточечных (2-5мм) до крупнопятнистых (5-6см) или сливных. Сыпь бывает нестойкой или постоянно присутствует. Может провоцироваться холодом, персистирует в течение длительного времени. Миалгии, артралгии/артриты, чаще олигоартрит

Ассоциация детских ревматологов. Проект клинических рекомендаций.

встречаются у больных. Изменения в суставах носят нестойкий характер с обратным развитием и полным восстановлением конфигурации и функций. Суставной синдром варьирует от коротких эпизодов артралгий до рецидивирующих артритов крупных суставов. Частыми симптомами приступа являются конъюнктивит, эписклерит или иридоциклит. Возможно развитие увеита. Продолжительность приступа - от 1 до 3 дней. Заболевание может протекать в виде повторяющихся эпизодов, однако иногда длительно персистирует. Очаговая неврологическая симптоматика не описана. У некоторых больных отмечаются головные боли. Нейросенсорная глухота развивается у 50-70% больных, обычно в подростковом возрасте или у молодых людей [15,16].

Частым осложнением MWS является AA-амилоидоз почек (у 20-40% больных) [1,2,12,13].

1.6.3. Клиническая картина синдрома CINCA/NOMID

Синдром CINCA/NOMID - наиболее тяжелая форма CAPS, заболевание дебютирует в раннем возрасте, у некоторых больных существует с рождения [1,2,12,13].

При раннем дебюте характерны недоношенность, незрелость; у 33–55% пациентов отмечается низкая масса тела при рождении. Длительные эпизоды лихорадки, в ряде случаев - непрерывные; задержка роста и физического развития (у 70% пациентов). Мигрирующие персистирующие уртикарные или пятнисто-папулезные высыпания. У 2/3 пациентов наблюдаются артралгии, или «летучий» артрит. У трети больных суставные изменения носят полиартикулярный характер, персистируют, формируется симметричная гипертрофическая артропатия преимущественно крупных суставов (коленных, голеностопных, лучезапястных, локтевых), сопровождающаяся их деформацией по типу «барабанных палочек» и развитием контрактур. В основе развития лежат ускоренный рост метафизов и эпифизов длинных трубчатых костей, быстрая оссификация ядер окостенения, разрастание хряща. Гипертрофическая артропатия часто развивается до 3-летнего возраста.

Поражение глаз наблюдается у 90% больных. У 50% из них диагностируется передний увеит, у 20% - задний. У 80% пациентов имеется поражение зрительного нерва: отек, воспаление, атрофия. У 25% больных отмечается прогрессирующее снижение зрения, приводящее у 50% больных к слепоте.

У 90% больных диагностируется хронический асептический менингит. Его клиническими проявлениями являются головные боли, рвота, возбудимость, раздражительность, эпилептические припадки. Характерны хроническое повышение внутричерепного давления, гидроцефалия, атрофия коры головного мозга, задержка

Ассоциация детских ревматологов. Проект клинических рекомендаций.

умственного развития и высших когнитивных функций (у 70%). У 75% пациентов развивается нейросенсорная тугоухость. Пациенты с CINCA/NOMID имеют нарушения слуха с раннего возраста, иногда с рождения [15,16].

АА-амилоидоз является основным осложнением и причиной гибели пациентов; у 20% больных он развивается к 20 годам [4,5,7,12].

При длительном некомпенсированном течении заболевания могут появиться признаки почечной недостаточности в связи с развитием АА амилоидоза [17–20]. Поражение почек проходит несколько стадий (табл. 3).

Классификация и стратификация стадий ХБП по уровню СКФ представлены в табл. 4 и 5.

Таблица 3. Стадии амилоидного поражения почек и хронической почечной недостаточности.

Стадии амилоидного поражения почек		
Стадия	Клинические признаки	Длительность
Преклиническая стадия		3–5 лет
Протеинурическая (альбуминурическая) стадия		10–13 лет
Нефротическая (отечная, отечно-гипотоническая) стадия	Классический нефротический синдром со всеми его признаками	до 6 лет
Уремическая (терминальная, азотемическая) стадия – амилоидная	Хроническая почечная недостаточность, мало отличающаяся от ХПН при других хронических заболеваниях почек. «Сморщенная почка»	
Стадии хронической почечной недостаточности		
Стадия	Клинические признаки	
Латентная стадия	Клинических признаков в большинстве случаев нет	
Компенсированная стадия	Общая слабость, утомляемость при повседневных физических нагрузках; количество выделяемой мочи (полиурия) более 2 литров в сутки; учащенное ночное мочеиспускание (никтурия); отеки на лице, вокруг глаз.	
Интермиттирующая стадия	Выраженная слабость, постоянная сонливость; тошнота, рвота; сухость во рту и сухость кожных покровов; понижение аппетита; горечь во рту; выраженные отеки на лице; мышечные подергивания ног (синдром беспокойных ног); повышение артериального давления; подкожные кровоизлияния, носовые кровотечения, анемия, связанные с нарушением системы кроветворения в почечной ткани; частые респираторные заболевания.	
Терминальная (декомпенсированная) стадия	Снижение массы и температуры тела; потеря аппетита; запах ацетона изо рта; диарея, рвота; резкие перемены настроения; выраженный запах мочи от больного; одышка; отечный синдром; выраженная анемия и нарушения свертываемости крови (кровоотечения); при значительных нарушениях может возникнуть кома; пневмония воспаления	

Таблица 4. Классификация и стратификация стадий ХБП по уровню СКФ [21].

Обозначение стадий ХБП	Характеристика глобальной функции почек	Уровень СКФ, мл/мин/1,73 м ²
C1	Высокая или оптимальная	>90
C2	Незначительно сниженная	60-89
C3a	Умеренно сниженная	45-59
C3b	Существенно сниженная	30-44
C4	Резко сниженная	15-29
C5	Терминальная почечная недостаточность	<15

Таблица 5. Градации альбуминурии (мг/сутки) [21].

A1	A2	A3	A4
Оптимальная или повышенная	Высокая	Очень высокая	Нефротическая
<10-29	30-299	300-1999*	≥2000**

Примечание: * – соответствует суточной протеинурии ≥0,5 г; ** – соответствует суточной протеинурии ≥3,5 г.

2. Диагностика криопирин-ассоциированных периодических синдромов, медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

2.1 Обследование пациентов с подозрением на криопирин-ассоциированные периодические синдромы

2.1.1. Жалобы и анамнез

- Рекомендуется провести анализ жалоб всем пациентам с целью выявления клинических особенностей ССЛ [12,13,22].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: у пациентов/родителей могут быть жалобы на быструю утомляемость, слабость; лихорадку/озноб; увеличение лимфоузлов, сыпь по типу крапивницы, боль в суставах, в мышцах; припухлость в суставах и ограничение движений; головную боль; боль в животе; покраснение глаз; язвы в полости рта; нарушение слуха; отставание в развитии.

- Рекомендуется провести анализ наследственного анамнеза всем пациентам с целью выявления сходных случаев заболевания у родственников [1–3,13,15,22–28].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: при сборе анамнеза и жалоб необходимо обратить внимание на наличие отягощенного семейного анамнеза (сходные случаи заболевания у родных братьев и сестер); наличие родственников с эпизодами лихорадки в анамнезе, уртикароподобной сыпи, суставных болей или артрита, тугоухости, почечной патологии и гибели от почечной недостаточности).

- Рекомендуется провести анализ анамнеза заболевания всем пациентам с целью выявления особенностей течения патологического процесса [12,13,22].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: необходимо выяснить возраст дебюта заболевания, что предшествовало появлению первых симптомов и дальнейшим приступам, особенности течения заболевания (характер температуры, сыпи, наличие поражения опорно-двигательного аппарата, органа зрения, тугоухости, нарушения психо-моторного/физического развития); отмечались ли периодичность эпизодов, сохранение симптомов в межприступный период; а также проанализировать результаты всех обследований, выполненных с момента манифестации заболевания.

2.1.2. Физикальное обследование

- Рекомендуется проводить термометрию всем пациентам с целью оценки выраженности и характера лихорадки [12,13,22].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: при FCAS отмечаются приступы лихорадки, провоцируемые воздействием холода, ветра или резкой сменой температур; лихорадка обычно не достигает высоких значений; при синдроме Макла-Уэлса – развиваются повторяющиеся эпизоды лихорадки; при синдроме CINCA/NOMID - длительные эпизоды фебрильной лихорадки, в ряде случаев – непрерывные.

- Рекомендуется провести оценку общего состояния всем пациентам с целью последующего динамического мониторинга [12,13,22].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *состояние детей может быть среднетяжелым, тяжелым в зависимости от характера течения заболевания, степени поражения опорно-двигательного аппарата и/или внутренних органов, почечной недостаточности.*

- Рекомендуется провести осмотр кожных покровов и слизистых оболочек всем пациентам с целью выявления сыпи, поражения слизистых [12,13,22].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *для FCAS характерна уртикароподобная сыпь, индуцированная воздействием холода, нередко ежедневная; для синдрома Макла-Уэлса – уртикароподобная сыпь, усиливающаяся во время атак; для синдрома CINCA/NOMID – уртикароподобная сыпь, постоянно присутствующая, усиливающаяся во время атак. Сыпь может быть носить пятнисто-папулезный, эритематозный характер, размером от мелкоточечных (2–5 мм) до крупнопятнистых (5–6 см) или сливных. сопровождается/не сопровождается зудом, как правило распространенная, локализуется практически на всех участках туловища, на лице. Сыпь бывает нестойкой или постоянно присутствует. На слизистой полости могут выявляться эрозии и язвочки.*

- Рекомендуется провести осмотр и пальпацию лимфатических узлов всем пациентам с целью выявления патологических изменений [12,13,22].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *увеличение паховых, шейных лимфоузлов до 2-3см в диаметре выявляется у пациентов с синдромом CINCA/NOMID, реже при синдроме Макла-Уэлса, практически не бывает при FCAS. Лимфатические узлы, как правило, подвижные, безболезненные, не спаянные между собой и с подлежащими тканями, мягко- или плотноэластической консистенции*

- Рекомендуется провести анализ жалоб, осмотр, перкуссию и пальпацию органов сердечно-сосудистой системы всем пациентам с целью выявления физикальных признаков ее поражения [12,13,22].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *сердечно-сосудистая система у пациентов с CAPS, как правило, не поражается. При тяжелом течении может развиваться перикардит.*

- Рекомендуется провести анализ жалоб, осмотр, перкуссию и пальпацию органов дыхательной системы всем пациентам с целью выявления физикальных признаков ее поражения [12,13,22].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *дыхательная система у пациентов с CAPS, как правило, не поражается. При тяжелом течении может развиваться пневмонит и/или плеврит.*

- Рекомендуется провести анализ жалоб, осмотр, перкуссию и пальпацию органов пищеварительной системы всем пациентам с целью выявления физикальных признаков ее поражения [12,13,22].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *пациенты с синдромом Макла-Уэлса и CINCA/NOMID могут жаловаться на боли в животе; при осмотре – в ряде случаев выявляются гепато- и/или спленомегалия.*

При развитии амилоидоза при осмотре выявляется увеличение живота, при перкуссии и пальпации - увеличение размеров печени и селезенки.

При пальпации может выявляться болезненность в эпигастрии, точке проекции 12-перстной кишки, поджелудочной железы. При применении большого количества жаропонижающих и НПВП возможно развитие воспалительного поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Наличие жалоб на частый жидкий стул с примесью слизи и/или крови, и/или зелени, боли в илеоцекальном углу, вздутие живота позволяет заподозрить воспалительные заболевания кишечника (ВЗК).

- Рекомендуется провести анализ жалоб, осмотр и пальпацию суставов всем пациентам с целью выявления активного артрита [12,13,22].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *при FCAS чаще всего наблюдаются артралгии без внешних изменений и функциональных нарушений и миалгии; при синдроме Макла-Уэлса - изменения в суставах носят нестойкий характер с обратным развитием и полным восстановлением конфигурации и функций. Суставной синдром*

варьирует от коротких эпизодов артралгий до рецидивирующих артритов крупных суставов.

Могут также выявляться сглаженность контуров, дефигурация, выпот, болезненность и ограничение движений в голеностопных, лучезапястных, реже в мелких суставах кистей рук. У 2/3 пациентов с CINCA/NOMID наблюдаются артралгии, или летучий артрит. У трети суставные изменения носят полиартикулярный характер, персистируют, формируется симметричная гипертрофическая артропатия преимущественно крупных суставов (коленных, голеностопных, лучезапястных, локтевых), сопровождающаяся их деформацией по типу «барабанных палочек» и развитием контрактур. В основе развития лежат ускоренный рост метафизов и эпифизов длинных трубчатых костей, быстрая оссификация ядер окостенения, разрастание хряща. Гипертрофическая артропатия часто развивается до 3-летнего возраста.

- Рекомендуется проверить объем пассивных и активных движений в суставах всем пациентам с артралгиями/артритом с целью выявления функциональной недостаточности [6,29].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *в случае отсутствия болезненности в суставах при обычной амплитуде движений необходимо оценить появление боли (защитного напряжения мышц, сопротивления) при максимальной амплитуде движений.*

Оценивают объем движений:

- *Шейный отдел позвоночника. Попросить: забросить голову назад (разгибание в норме – 50-60°), достать подбородком до грудины (сгибание в норме – 45°), повернуть голову вправо, влево (ротация в норме 60-80°), положить голову на правое и левое плечо (боковое сгибание – 40°).*
- *Челюстно-височные суставы. Попросить: открыть рот, выдвинуть вперед и назад нижнюю челюсть, произвести боковые движения нижней челюстью из стороны в сторону.*
- *Плечевые суставы. Попросить: поднять руки через стороны вверх, достать правое и левое ухо через затылок, достать правую и левую лопатку противоположной кистью сзади, снять самостоятельно рубашку, майку, причесаться.*

- *Локтевые суставы. Попросить: положить кисти на плечи (в норме угол сгибания не более 20°), разогнуть руку в локтевом суставе (в норме – не менее 180°), проверить пронацию и супинацию (в норме 90°).*
- *Лучезапястные суставы. Проверить: тыльное сгибание (в норме – 70°), ладонное сгибание (в норме – 90°).*
- *Мелкие суставы кистей рук. Попросить: собрать пальцы в кулак (кулак должен быть плотным), снять самостоятельно носки и колготки, растянуть и застегнуть пуговицы.*
- *В норме пальцы легко касаются ладони.*
- *Тазобедренные суставы: проверить отведение (не менее 140°), приведение (должен коснуться бедрами и коленями груди), ротация наружная и внутренняя (в норме – не менее 40-45°).*
- *Проба на внутреннюю ротацию в тазобедренных суставах. При этом ребёнок лежит на спине с согнутыми под углом 90° тазобедренными и коленными суставами. Держа колени вместе, поворачивают голени наружу.*
- *Почти при всех заболеваниях тазобедренных суставов в первую очередь изменяется внутренняя ротация.*
- *Коленные суставы. Попросить: согнуть ноги в коленных суставах (должен достать пяткой до ягодицы), сесть на колени и опустить ягодицы на пятки, разогнуть коленные суставы (угол 180°), присесть на корточки.*
- *Проверить симптом баллотации надколенника.*
- *Нижние конечности сгибают в коленных суставах. Обычно касание пятками ягодиц происходит без труда. Максимально разгибают нижние конечности в коленных суставах в положении ребёнка на спине.*
- *Суставы стоп, голеностопные суставы. Проверить: тыльное сгибание (в норме – угол 45°), подошвенное разгибание (в норме – угол 20°), супинация (поворот стопы внутрь – 30°), пронация (поворот стопы наружу – 20°). Попросить: встать на цыпочки и пройти, встать на пятки и пройти (в норме ребенок должен сделать это без затруднений). Наблюдают за асимметрией при перемещении лодыжек в разных направлениях. Заметное ограничение сгибания выявляют обычно без затруднений, даже при отсутствии видимой припухлости суставов.*
- *Рекомендуется оценить походку всем пациентам с артралгиями/артритом с целью выявления характера ее нарушения [6,29].*

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: походка, как правило, нарушается при сочетании CAPS с ЮА. Варианты походки при поражении суставов:

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

Наблюдение за походкой при ходьбе и беге: хромота у пациента – это важный диагностический ключ для выявления боли или скованности. Максимально выражены хромота и нарушение походки у детей чаще всего в утренние часы за счет утренней скованности. При осмотре пациента во второй половине дня хромоты может не быть, нарушение походки минимально или не выражено.

- Рекомендуется провести анализ жалоб, осмотр и пальпацию мышечной системы всем пациентам с целью выявления характера ее поражения [12,13,22].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: при всех вариантах CAPS наблюдается миалгия.

- Рекомендуется провести анализ жалоб, осмотр и пальпацию мочеполовой системы всем пациентам с целью выявления характера ее поражения [12,13,17,20,22,30].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: прогрессирующий амилоидоз почек проявляется нефротическим синдромом (отеки, снижение диуреза).

- Рекомендуется у всех пациентов перед назначением патогенетической терапии исключить заболевания, которые могут протекать с похожей клинической симптоматикой [6,12,13,22,29,31–33].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: заболевания, которые следует исключить при постановке диагноза: злокачественные новообразования (нейробластома, солидные опухоли, гемобластозы, лимфопролиферативные заболевания); другие аутовоспалительные синдромы; ВЗК; ревматические болезни (системная красная волчанка, дерматополимиозит, узелковый полиартериит, болезнь Кавасаки, саркоидоз, болезнь Кастельмана); иммунодефицитные состояния; инфекционные заболевания (острый воспалительный ответ, туберкулез, бактериальный эндокардит, острая ревматическая лихорадка, иерсиниоз, сальмонеллез, болезнь кошачьей царапины, токсоплазмоз, болезнь Лайма, лейшманиоз, микоплазменная инфекция, цитомегаловирусная инфекция, Эпштейна-Барр вирусная инфекция и др.).

2.1.3. Лабораторные диагностические исследования

- Рекомендуется проведение общего (клинического) анализа крови развернутого всем пациентам с целью оценки активности заболевания и выявления патологических изменений [12,13,22,34–40].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: при FCAS повышение уровня острофазовых маркеров (СОЭ, число лейкоцитов, тромбоцитов) наблюдается во время приступов; между приступами воспалительной активности нет; при синдроме Макла-Уэлса и CINCA/NOMID повышение уровня острофазовых маркеров воспаления может определяться на протяжении всего заболевания.

Одно-, двух-, трехростковая цитопения может развиваться вследствие токсического влияния нестероидных противовоспалительных препаратов, а также при развитии вторичного гемофагоцитарного синдрома (ГФС).

Картина клинического анализа крови не является специфичной для CAPS, следовательно, диагностический, дифференциально-диагностический поиск должен продолжаться. В первую очередь необходимо исключать гемобластозы, лимфопролиферативные и онкологические заболевания.

- Рекомендуется исследование коагулограммы (ориентировочное исследование системы гемостаза) всем пациентам с целью оценки состояния системы гемостаза [12,13,22,37,40].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: определяются протромбиновый индекс, активность антитромбина III; уровень плазминогена и фибриногена, концентрация Д-димера, уровень растворимых фибринмономерных комплексов в крови, протромбиновое (тромбопластиновое) время в крови или в плазме, активированное частичное тромбопластиновое время, тромбиновое время в крови, фактор фон Виллебранда.

В активном периоде болезни наблюдается повышение концентрации фибриногена крови; при Д-димера, уровня растворимых фибринмономерных комплексов крови, фактора фон Виллебранда. При развитии ГФС – удлинение протромбинового времени в крови или в плазме, тромбинового времени, активированного частичного тромбопластинового времени, снижение протромбинового индекса и концентрации фибриногена крови.

- Рекомендуется проведение анализа крови биохимического общетерапевтического всем пациентам с целью выявления патологических изменений [12,13,22,34–42].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: определяются уровни общего белка, альбумина, общего билирубина, свободного и связанного билирубина, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, глюкозы, ферритина, триглицеридов, холестерина, калия, натрия, общего кальция в крови; активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ), креатинкиназы (КФК), аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), амилазы, щелочной фосфатазы (ЩФ), железа сыворотки крови.

Повышение концентрации ферритина, триглицеридов, общего билирубина за счет прямой фракции сыворотки крови, активности АЛТ, АСТ, ЛДГ крови может наблюдаться при вторичном/первичном ГФС, а также токсическом влиянии лекарственных препаратов, онкологическом заболевании, гемобластозе, лимфопролиферативном заболевании, сепсисе, что является основанием для продолжения проведения дифференциального диагноза.

Повышение активности КФК, ЛДГ, АЛТ, АСТ крови свидетельствует в пользу развития воспалительной миопатии.

Повышение концентрации общего белка наблюдается при развитии амилоидоза; снижение концентрации альбумина, общего белка, диспротеинемия, повышение

концентрации холестерина – при развитии нефротического синдрома; повышение концентрации калия, мочевины, мочевой кислоты, креатинина сыворотки крови, снижение скорости клубочковой фильтрации – при развитии почечной недостаточности вследствие амилоидоза.

- Рекомендуется определение уровня иммуноглобулинов крови, содержания антител к антигенам ядра клетки и ДНК; антистрептолизина-О в сыворотке крови; ревматоидного фактора (РФ), антител к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА), антицентромерных антител в крови, антител к РНК, антител к циклическому цитруллиновому пептиду (АЦПП) в крови; антител к Sm-антигену; антител к Scl-70, уровня С3, С4 фракции комплемента; СРБ в сыворотке крови всем пациентам с целью исключения первичного иммунодефицита, ревматических болезней, инфицированности β гемолитическим стрептококком группы А, определения активности болезни [12,13,22,33,40–42].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *при CAPS концентрация иммуноглобулинов крови M и G, С3, С4 фракций комплемента в пределах нормы или повышен; при FCAS уровень СРБ сыворотки крови повышен в период атаки; при синдроме Макла-Уэлса и CINCA/NOMID – на протяжении всего заболевания. Концентрация антител к антигенам ядра клетки и ДНК; РФ, АНЦА, антицентромерных антител, антител к РНК, АЦПП; антител к Sm-антигену, антител к Scl-70 не повышена.*

Повышение уровня антистрептолизина-О в сыворотке крови свидетельствует об острой или хронической стрептококковой инфекции, и никак не исключает наличие CAPS.

- Рекомендуется проведение общего (клинического) анализа мочи всем пациентам с целью подтверждения/исключения поражения почек [12,13,22,40,41].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *микро- макрогематурия может быть следствием токсического влияния НПВП и метотрексата на почки.*

Протеинурия выявляется при развитии амилоидоза и может быть его первым симптомом. Протеинурия в начале выражена умеренно, в какой-то период преходящая, уменьшается и увеличивается, затем становится стойкой (стадия перемежающейся протеинурии); может быть селективной и неселективной.

При прогрессировании амилоидоза развивается – нефротическая стадия с массивной протеинурией (более 3–5 граммов в сутки), липидурией; в мочевом осадке выявляются гиалиновые, а по мере нарастания протеинурии – зернистые цилиндры, возможны микро- и макрогематурия, лейкоцитурия при отсутствии пиелонефрита.

- Рекомендуется проведение комплекса исследований функции почек с целью определения степени ее нарушения пациентам с клиническими/лабораторными признаками поражения почек [12,13,17–19,21,22,40].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –5)

- Рекомендуется проведение комплекса исследований для диагностики и оценки степени тяжести почечной недостаточности пациентам с клиническими/лабораторными признаками нефротического синдрома/почечной недостаточности [17–19,21].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –5)

- Рекомендуется проведение молекулярно-генетического исследования - комплекса исследований для диагностики криопирин-ассоциированных синдромов всем пациентам с целью их подтверждения и исключения других аутовоспалительных заболеваний [12,13,22].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –5)

Комментарии: *определяются мутации в гене NLRP3, отвечающие за развитие семейной холодовой крапивницы (FCAS), синдрома Макла-Уэлса (MWS), младенческого мультисистемного воспалительного заболевания (CINCA/NOMID, а также в генах, отвечающих за развитие периодического синдрома, ассоциированного с мутацией рецептора фактора некроза опухолей (TRAPS), мевалоновой ацидурии (MKD), семейной средиземноморской лихорадки (FMF).*

- Рекомендуется пациентам с клиническими проявлениями CAPS определение HLA-антигенов (антигена HLA-B27) для дифференциальной диагностики со спондилоартропатиями по показаниям [4,6,12,13,22].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: наличие HLA-B27 не является критерием исключения диагноза CAPS.

- Рекомендуется исследование уровня прокальцитонина в крови всем пациентам с целью исключения сепсиса [46,47].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: при сепсисе уровень прокальцитонина крови повышен. При CAPS без инфекционных осложнений – в пределах референсных значений.

- Рекомендуется проведение иммунофенотипирования периферической крови для выявления субпопуляционного состава лимфоцитов (основных) всем пациентам с целью исключения первичного/вторичного иммунодефицита [48].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется проведение очаговой пробы с туберкулином (реакция Манту, тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении) и исследование уровня интерферона-гамма на антигены *Mycobacterium tuberculosis complex* в крови всем пациентам с целью исключения инфицированности микобактериями туберкулеза [39,41,49,50].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется определение антител классов А, М, G (IgA, IgM, IgG) к хламидии птичьей (*Chlamydia psittaci*) в крови; определение антител класса М (IgM) к хламидии трахоматис (*Chlamydia trachomatis*) в крови; определение антител класса G (IgG) к хламидии трахоматис (*Chlamydia trachomatis*) в крови; определение антител классов М, G (IgM, IgG) к микоплазме пневмонии (*Mycoplasma pneumoniae*) в крови всем пациентам с целью исключения инфекционного процесса, который может протекать с клинической картиной, похожей на CAPS [4,6,39,51,52].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется определение антител к сальмонелле кишечной (*Salmonella enterica*) в крови; определение антител классов М, G (IgM, IgG) к иерсинии псевдотуберкулеза (*Yersinia pseudotuberculosis*) в крови всем пациентам с целью исключения инфекционного процесса, который может протекать с клинической картиной похожей на CAPS [4,6,39,51,52].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- Рекомендуется определение дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) возбудителей иксодовых клещевых боррелиозов группы *Borrelia burgdorferi sensu lato* в крови методом ПЦР; определение антител класса М (IgM) к возбудителям иксодовых клещевых боррелиозов группы *Borrelia burgdorferi sensu lato* в крови; определение антител класса G (IgG) к возбудителям иксодовых клещевых боррелиозов группы *Borrelia burgdorferi sensu lato* в крови, определение суммарных антител к возбудителям иксодовых клещевых боррелиозов группы *Borrelia burgdorferi sensu lato* в крови пациентам, у которых есть анамнестические данные о походе в лес, проживании в районах, эндемичных по распространению клеща, укусе клеща, с целью исключения боррелиоза [39,52,53].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется определение ДНК вирусов Эпштейна-Барр (*Epstein-Barr virus*), цитомегаловируса (*Cytomegalovirus*), вируса простого герпеса 1 и 2 типов (*Herpes simplex virus types 1, 2*) методом ПЦР в периферической крови (количественное исследование), слюне и моче всем пациентам с целью исключения заболеваний, вызванных вирусами герпетической группы [39,41,42,52].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется молекулярно-биологическое исследование крови на токсоплазмы (*Toxoplasma gondii*) пациентам, у которых есть данные о наличии контакта с животными для исключения токсоплазмоза, лейшманиоз [54].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется проведение микробиологического (культурального) исследования слизи с миндалин и задней стенки глотки на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы всем пациентам с целью исключения контаминации носоглотки патогенной и условно-патогенной флорой [39,41,42].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется проведение микробиологического (культурального) исследования крови и мочи на стерильность всем пациентам с целью исключения острого воспалительного ответа (сепсиса) и бактериемии [41,46,47].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется проводить исследование уровня кальпротектина в кале всем пациентам для исключения ВЗК [55,56].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

2.1.4 Инструментальные диагностические исследования

- Рекомендуется проведение комплексного ультразвукового исследования (УЗИ) внутренних органов всем пациентам с целью выявления/исключения патологических изменений [12,13,22,42].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: исследование может выявить признаки перитонита, поражения почек, увеличение мезентериальных лимфатических узлов, печени и/или селезенки, оценить перистальтику кишечника, исключить патологию, протекающую с симптоматикой «острого живота» (мочекаменная болезнь, острый холецистит, панкреатит, аппендицит, кишечная непроходимость, перфорация, гинекологическая патология).

- Рекомендуется проведение эхокардиографии (ЭХО КГ) всем пациентам с клиническими признаками CAPS для проведения дифференциальной диагностики с острой ревматической лихорадкой, с сЮА, болезнью Кавасаки, септическим эндокардитом, другими АВЗ (рецидивирующий перикардит) [4,6,12,13,22,42,57].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –5)

Комментарии: при миокардите выявляется дилатация левого желудочка (ЛЖ), снижение фракции выброса левого желудочка, гипокинезия задней стенки ЛЖ и/или межжелудочковой перегородки, аортит, признаки относительной недостаточности митрального, аортального и/или трикуспидального клапанов, повышение давления в легочной артерии. Миокардит для CAPS не характерен. Эндокард и клапанный аппарат при CAPS, как правило, не поражаются. При перикардите – сепарация листков перикарда, наличие свободной жидкости в полости перикарда. При CAPS встречается редко.

При септическом эндокардите выявляются вегетации на клапанах; при болезни Кавасаки - коронарит, аневризмы коронарных артерий.

- Рекомендуется регистрация ЭКГ всем пациентам с целью выявления/исключения патологических изменений [12,13,22,42,57].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: при наличии миокардита выявляются признаки перегрузки левых и/или правых отделов сердца. Перикардит в большинстве случаев не сопровождается снижением вольтажа зубцов, подъемом сегмента ST, инверсией зубца T на ЭКГ.

- Рекомендуется проведение УЗИ пораженных суставов пациентам с артралгиями/артритом с целью оценки выраженности выпота в полость сустава, состояния синовиальной оболочки, хряща [12,13,22,29,58–61].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: при CAPS признаки синовита, увеличение количества синовиальной жидкости. Утолщение (разрастание) синовиальной оболочки, разволокнение хряща, эрозии хряща для CAPS не характерны, если они выявляются, то необходимо исключать юношеский артрит.

- Рекомендуется проведение КТ пораженных суставов с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям с целью выявления/исключения патологических изменений [12,13,22,29,58–61].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: исключаются юношеский артрит, туберкулез костей, остеомиелит, доброкачественные и злокачественные опухоли, метастазы в кости.

Артрит при FCAS, синдроме Макла-Уэлса неструктурный. Возможно выявление околосуставного остеопороза.

При ЮА выявляются: остеопороз, деструктивные изменения костных структур, изменение суставной щели, целостность суставных поверхностей костей, составляющих сустав, наличие эрозий, узурации суставных поверхностей, кисты, очаги некроза костной ткани, подвывихи, переломы, остеофиты, кальцинаты и др. У больных с CINCA/NOMID выявляются гипертрофия эпифизов длинных трубчатых костей, перестройка костной ткани эпифизов.

- Рекомендуется проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) пораженных суставов с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям с внутривенным контрастированием всем пациентам с моно-, олигоартритом с целью исключения травматического повреждения сухожильно-связочного аппарата, менисков, опухолей, гнойного (септического) артрита, ЮА [12,13,22,29,58–61].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется проведение обзорной рентгенографии органов брюшной полости всем пациентам с абдоминальным синдромом для исключения кишечной непроходимости и перфорации полого органа брюшной полости [12,13,22,29,52,59,60].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *при перфорации полого органа на обзорном снимке органов брюшной полости выявляется свободный воздух; при кишечной непроходимости – уровни жидкости в петлях кишечника.*

- Рекомендуется проведение эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) с биопсией пищевода/желудка/двенадцатиперстной кишки с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям и патологоанатомическим исследованием биопсийного (операционного) препарата с определением *Helicobacter pylori* всем пациентам с абдоминальным синдромом с целью выявления/исключения патологических изменений верхних отделов ЖКТ [56,62–66].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *специфическое эрозивное/язвенное поражение для CAPS не характерно; оно может быть проявлением воспалительной гастропатии, ассоциированной или нет с *Helicobacter pylori*; болезни Крона с поражением верхних отделов ЖКТ; амилоидоза.*

Для установления диагноза необходимо морфологическое исследование.

- Рекомендуется проведение колоноскопии с биопсией с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) и патологоанатомическим исследованием биопсийного (операционного) препарата толстой кишки всем пациентам с целью исключения ВЗК, амилоидоза [56,62–66].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *эрозивное/язвенное поражение слизистой оболочки кишечника может развиваться при ВЗК; амилоидозе. Для установления диагноза необходимо морфологическое исследование.*

- Рекомендуется проведение тонкокишечной эндоскопии видеокапсульной пациентам с клиническими признаками ВЗК и/или в значительной мере повышенным кальпротектином в кале при отсутствии изменений по данным ЭГДС и колоноскопии с целью исключения ВЗК с изолированным поражением тонкого кишечника [56,62–66].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется проведение КТ органов грудной полости с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям всем пациентам с целью выявления плеврита, исключения/подтверждения пневмонии, онкологических/онкогематологических/лимфопролиферативных заболеваний, туберкулеза, саркоидоза, гранулематозных васкулитов [49,52,67,68].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется проведение МРТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза с внутривенным контрастированием с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям всем пациентам с целью выявления/исключения патологии [49,52,65,67,68].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *исключаются онкологические/онкогематологические/лимфопролиферативные заболевания, туберкулез внутрибрюшных лимфатических узлов, гнойное воспаление в брюшной полости и малом тазу.*

При развитии вторичного амилоидоза выявляются гепато-, спленомегалия, типичные изменения в почках.

- Рекомендуется проведение МРТ головного мозга и спинного мозга с внутривенным контрастированием с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям всем пациентам для проведения дифференциальной диагностики [12,13,16,22,49,52,67,69–71].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *исключаются объемные образования, воспалительные и инфекционные процессы; инсульты, пресс-синдром.*

- Рекомендуется проведение спинномозговой пункции с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) с

микроскопическим исследованием, подсчетом клеток в счетной камере (определение цитоза), исследованием физических свойств спинномозговой жидкости, серологическим исследованием всем пациентам с симптомами поражения ЦНС с целью исключения/подтверждения патологических изменений [12,13,16,22,49,52,67,69–71].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *проводится пациентам с неврологическими проявлениями (головные боли, рецидивирующие менингиты или менингоэнцефалиты, судороги, и др.), пациентам с подозрением на синдром CINCA/NOMID для исключения инфекционной природы неврологических нарушений (менингококковая инфекция, вирусные менингиты и др.).*

- Рекомендуется проведение биопсии почки с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) и патологоанатомическим исследованием биопсийного (операционного) препарата пациентам с клиническими/лабораторными/УЗ признаками поражения почек и/или почечной недостаточностью, и/или при наличии протеинурии >500 мг в сутки с целью проведения дифференцированной диагностики вторичного амилоидоза с другими заболеваниями, протекающими с поражением почек [12,13,17,20,22,30,72].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *при преклинической стадии: амилоид присутствует в интермедиарной зоне и по ходу прямых сосудов пирамидок, развивается отек и очаги склероза. При протеинурической (альбуминурической) стадии – амилоид появляется в мезангии, в петлях капилляров, в пирамидах и корковом веществе гломерул, в сосудах. Развиваются склероз и атрофия нефронов, гиперемия и лимфостаз. Почки увеличены в размерах и плотные, матово-серо-розового цвета.*

При нефротической (отечной, отечно-гипотонической) стадии развивается амилоидно-липидный нефроз. Амилоид откладывается во всех отделах нефрона. Развиваются склероз и амилоидоз мозгового слоя, при этом корковый слой без выраженных склеротических изменений. Почки увеличены в размерах, плотные (большая сальная почка).

При уремической (терминальной, азотемической) стадия формируется амилоидная, «сморщенная почка». Почка уменьшена в размерах, плотная, с рубцами.

- Рекомендуется получение цитологического препарата костного мозга путем пункции и гистологического препарата костного мозга с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) с цитологическим исследованием мазка костного мозга (миелограмма), патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала костного мозга иммуногистохимическим методом всем пациентам с целью исключения онкологических/онкогематологических/лимфопролиферативных заболеваний/метастатического поражения костного мозга [12,13,22,42].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *в случае применения ГКС или иммунодепрессантов исследование проводится не ранее, чем через 2 недели после их отмены.*

- Рекомендуется проведение биопсии лимфатического узла (периферического, по показаниям — внутрибрюшного, внутригрудного) с цитологическим исследованием препарата тканей лимфоузла и патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала всем пациентам с выраженным увеличением размеров периферических и/или внутригрудных, и/или внутрибрюшных лимфатических узлов на этапе установления диагноза до назначения патогенетической терапии лимфоузла для исключения гемобластозов, лимфопролиферативных заболеваний, метастатического поражения лимфатического узла [42,67,70,73].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *в случае применения ГКС или иммунодепрессантов исследование проводится не ранее, чем через 2 недели после их отмены.*

- Рекомендуется проведение трепанобиопсии костей таза с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) с патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов;

цитологическим исследованием отпечатков трепанобиоптата костного мозга; иммуоцитохимическим исследованием отпечатков трепанобиоптата костного мозга; иммунофенотипированием гемопоэтических клеток-предшественниц в костном мозге при нетипичном течении CAPS на этапе обследования, для исключения онкологических/онко-гематологических/лимфопролиферативных заболеваний/метастатического поражения костного мозга [42,67,68,70,73].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *в случае применения ГКС или иммунодепрессантов исследование проводится не ранее, чем через 2 недели после их отмены.*

- Рекомендуется проведение биопсии кости с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) с патологоанатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала кости пациентам с очагами деструкции в костях, не типичных для CAPS с целью исключения злокачественных, доброкачественных опухолей и метастатического поражения костей [42,67,68,70,73].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется проведение сцинтиграфии полипозиционной костей с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям пациентам с очагами деструкции в костях, не типичными для CAPS для исключения злокачественных и доброкачественных опухолей костей и метастатического поражения костей [42,52,67,68,70,73].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется проведение позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ), совмещенной с КТ с опухолетропными радиофармпрепаратами (РФП) с контрастированием с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) при наличии показаний [42,52,67,68,70,73].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: ПЭТ-КТ проводится пациентам с выраженной артралгией, миалгией, оссалгией, деструктивными изменениями в костях, инфильтратами в подкожно-жировой клетчатке, очагами в паренхиматозных органах, головном мозге, спинном мозге с целью исключения онкологических/онкогематологических/лимфопролиферативных заболеваний.

2.1.5. Иные диагностические исследования

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-детского хирурга первичный всем пациентам с абдоминальной симптоматикой с целью исключения острой хирургической патологии [4,6,12,13,22,29].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-гастроэнтеролога первичный всем пациентам с абдоминальной симптоматикой с целью решения вопроса о дальнейшем обследовании и исключения других заболеваний [4,6,12,13,22,29].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-детского онколога-гематолога первичный пациентам, у которых по результатам обследований заподозрено онкологическое или онкогематологическое заболевание, для их исключения [42,52,67,68,70,73].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: проводится по результатам обследования (КТ органов грудной полости; МРТ головного мозга органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза с внутривенным контрастированием; цитологического исследования мазка костного мозга (миелограмма), патолого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов; цитологического и иммуногистохимического исследования отпечатков трепанобиоптата костного мозга; иммунофенотипирования гемопоэтических клеток-предшественниц в костном мозге; цитологического исследования препарата тканей лимфоузла и патолого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала

лимфоузла; ПЭТ, совмещенной с КТ с туморотропными РФП с контрастированием; ПЭТ всего тела с туморотропными РФП.

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача акушера-гинеколога первичный всем пациентам женского пола с абдоминальной симптоматикой с целью решения вопроса о дальнейшем обследовании и исключения гинекологических заболеваний [4,6,12,13,22,29].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-нефролога первичный пациентам с изменениями в анализах мочи и/или с нефротическим синдромом/почечной недостаточностью с целью решения вопроса о дальнейшем обследовании и выявления/исключения нефрологической патологии/амилоидоза почек [12,13,17,20,22,30,72].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный пациентам с симптомами поражения ЦНС и периферической нервной системы и пациентам с торакальной симптоматикой с целью выявления/исключения патологических изменений [16,52,71].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *атака FCAS может сопровождаться сонливостью, головной болью; при синдроме Макла-Уэлса дети могут жаловаться на головные боли. У 90% пациентов с синдромом CINCA/NOMID диагностируется хронический асептический менингит. Его клиническими проявлениями являются головные боли, рвота, возбудимость, раздражительность, эпилептические припадки. Характерны хроническое повышение внутричерепного давления, гидроцефалия, атрофия коры головного мозга, задержка умственного развития и высших когнитивных функций (у 70%).*

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-фтизиатра пациентам с положительными очаговыми пробами с туберкулином и/или повышенным уровнем интерферона-гамма на антигены *Mycobacterium tuberculosis complex* в

крови и/или инфильтративными очагами в легких первичный с целью исключения туберкулеза [39,41,49,50].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-ортопеда травматолога первичный пациентам с острым артритом, объемными и деструктивными изменениями, а также с деформациями в костях, не типичными для CAPS с целью исключения гнойного артрита, остеомиелита и другой хирургической патологии [4,6,13,22,29].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога первичный всем пациентам с целью выявления очагов острой инфекции ЛОР органов [4,6,12,13,22,29,74].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-сурдолога оториноларинголога первичный всем пациентам с целью выявления нейросенсорной тугоухости [15,16,74].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *нейросенсорная тугоухость развивается у 50–70% пациентов с синдромом Макла-Уэлса, обычно в подростковом возрасте или у молодых людей; у 75% пациентов с синдромом CINCA/NOMID с раннего возраста, иногда с рождения.*

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный с обязательной биомикроскопией сред глаза всем пациентам с целью выявления поражения органа зрения [16,75].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *при синдроме Макла-Уэлса наблюдаются конъюнктивит, эписклерит или иридоциклит. Возможно развитие увеита. Поражение глаз развивается у 90% больных с синдромом CINCA/NOMID: у 50% диагностируется*

передний увеит, у 20% – задний; у 80% – поражение зрительного нерва (отек, воспаление, атрофия). У 25% больных отмечается прогрессирующее снижение зрения, приводящее у 50% больных к слепоте.

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-детского стоматолога пациентам при наличии клинических показаний с целью исключения острой патологии полости рта [4,6].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-генетика первичный пациентам, у которых по результатам молекулярно-генетического исследования выявлены мутации гене *NLRP3* с целью определения их патогенности [12,13,22].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (тестирование, консультация) медицинского психолога первичный всем пациентам старше 1 года и всем родителям (вне зависимости от возраста ребенка) с целью гармонизации процесса формирования детской личности в условиях тяжелого хронического заболевания и оптимизации детско-родительских отношений; повышения приверженности лечению, сотрудничеству с врачом и медицинским персоналом для достижения ремиссии заболевания; для достижения психологической адаптации в социуме; для разработки индивидуальной программы психологической реабилитации пациента и его родителей [76,77].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

2.2. Обследование пациентов с криопирин-ассоциированными периодическими синдромами с подозрением на гемофагоцитарный синдром

ГФС – опасный гиперовоспалительный синдром, завершение тяжелой неконтролируемой реакции, при которой возникает гиперцитокинемия со значительным, но неэффективным иммунным ответом. Это последствие врожденной или приобретенной неспособности иммунной системы справиться с пусковым механизмом – чаще инфекционным агентом [79,80].

ГФС провоцируется вирусами (цитомегаловирусом, Эпштейна-Барр, герпес-вирусом и др.), лекарственными препаратами (НПВП, солями золота, сульфасалазином** и др.).

ГФС – следствие избыточной активации и экспансии клеток системы фагоцитирующих мононуклеаров (СФМ) и Т-лимфоцитов, что проявляется цитопенией, системной воспалительной реакцией, повреждением печени, селезенки. Клетки, входящие в СФМ, образуют единую линию дифференцировки, включающую клетки-предшественницы костного мозга, а также пул моноцитов и макрофагов. СФМ в целом представляет собой своеобразный биологический фильтр крови и лимфы, удаляющий опухолевые и инфицированные вирусами клетки, микроорганизмы, токсины, различные метаболиты и циркулирующие иммунные комплексы. Гистиоциты (син. – макрофаги) выполняют и антигенпрезентирующие функции.

2.2.1. Физикальное обследование при подозрении на гемофагоцитарный синдром

- Рекомендуется постоянно проводить термометрию всем пациентам при подозрении на ГФС с целью оценки выраженности и характера лихорадки [79–81].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *лихорадка (постоянная или неремиттирующая) представляет собой один из главных клинических симптомов ГФС. Она всегда устойчива к противомикробному лечению. В то же время одним из признаков, свидетельствующих в пользу ГФС, служит нормализация температуры тела в результате иммуносупрессивной терапии.*

- Рекомендуется провести оценку общего состояния всем пациентам при подозрении на ГФС с целью его дальнейшего мониторинга [79–81].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *течение вторичного ГФС варьирует от легкого, с минимальной выраженностью симптомов, до тяжелого. При тяжелом неконтролируемом течении ГФС может развиваться нарушение сознания, кома. возможен летальный исход.*

- Рекомендуется провести осмотр кожных покровов всем пациентам при подозрении на ГФС с целью выявления патологических изменений [79–81].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: частота кожных проявлений при ГФС варьирует от 6 до 65%. Поражение кожи может протекать в форме генерализованной макуло-папулезной сыпи, эритродермии, отека, панникулита, кореподобной сыпи и пурпуры. Некоторые проявления аналогичны таковым при болезни Кавасаки.

При патологоанатомическом исследовании биопсийного (операционного) материала кожи обнаруживается лимфогистиоцитарная инфильтрация дермы с явлениями гемофагоцитоза.

- Рекомендуется провести осмотр лимфатических узлов всем пациентам при подозрении на ГФС с целью выявления патологических изменений [79–81].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии при развитии ГФС значительно увеличивается размер лимфатических узлов и развивается генерализованная лимфаденопатия.

- Рекомендуется провести анализ жалоб, осмотр, перкуссию и пальпацию органов сердечно-сосудистой системы всем пациентам при подозрении на ГФС с целью выявления патологических изменений [79–81].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: при прогрессировании ГФС развивается сердечная недостаточность в рамках полиорганной недостаточности.

- Рекомендуется провести анализ жалоб, осмотр, перкуссию и пальпацию органов дыхательной системы всем пациентам при подозрении на ГФС с целью выявления патологических изменений [79–81].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: поражение легких при ГФС также может иметь различную степень выраженности, вплоть до развития тяжелой дыхательной недостаточности, требующей проведения искусственной вентиляции легких.

Смертность пациентов при поражении легких составляет до 88 %.

Нарастание дыхательной недостаточности – тревожный признак, свидетельствующий о неадекватном контроле над ГФС или присоединении суперинфекции.

- Рекомендуется провести анализ жалоб, осмотр, перкуссию и пальпацию органов пищеварительной системы всем пациентам при подозрении на ГФС с целью выявления патологических изменений [79–81].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *поражение печени встречается у подавляющего большинства пациентов с ГФС, варьируя от бессимптомного течения с изменениями в крови до развития печеночной энцефалопатии, тяжелой гипокоагуляции, отечно-асцитического синдрома. Описано спонтанное возникновение веноокклюзионной болезни.*

Степень увеличения селезенки варьирует от выраженной до умеренной, когда спленомегалия выявляется лишь при инструментальных исследованиях.

2.2.2. Лабораторные диагностические исследования при подозрении на гемофагоцитарный синдром

- Рекомендуется проведение общего (клинического) анализа крови развернутого всем пациентам при подозрении на ГФС с целью выявления патологических изменений, характерных для ГФС [79–81].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *при ГФС развиваются тромбоцитопения, лейкопения, эритропения, снижается показатель СОЭ.*

- Рекомендуется исследование коагулограммы (ориентировочное исследование системы гемостаза) всем пациентам при подозрении на ГФС с целью оценки состояния системы гемостаза [82–85].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *определяются: активность антитромбина III; уровень пламиногена и фибриногена, концентрация Д-димера, уровень растворимых фибринмономерных комплексов в крови, протромбиновое (тромбопластиновое) время в крови или в плазме, активированное частичное тромбопластиновое*

время, тромбиновое время в крови, фактор фон Виллебранда. При ГФС повышается уровень Д-димера, продуктов деградации фибрина (ранний доклинический признак), снижается уровень фибриногена.

- Рекомендуется проведение тромбоэластографии всем пациентам с ГФС, признаками тромбоза и гипокоагуляции с целью оценки выраженности нарушений в системе гемостаза, степени риска развития тромбоза и кровотечения [82–85].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется проведение анализа крови биохимического общетерапевтического всем пациентам при подозрении на ГФС с целью выявления патологических изменений, характерных для ГФС [79–81].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: для ГФС характерно повышение уровня ферритина, триглицеридов, АЛТ, АСТ, ЛДГ в сыворотке крови. Также нарастает уровень СРБ сыворотки крови.

- Рекомендуется исследование уровня прокальцитонина в крови всем пациентам при подозрении на ГФС с целью исключения сепсиса [47].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: при повышении уровня прокальцитонина следует заподозрить присоединение инфекции и развитие сепсиса.

2.2.3. Инструментальные диагностические исследования при подозрении на гемофагоцитарный синдром

- Рекомендуется проведение комплексного УЗИ внутренних органов всем пациентам с целью выявления нарастания размеров печени и селезенки, внутрибрюшных лимфатических узлов [6,29,79–81].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется проведение ЭхоКГ всем пациентам с целью оценки состояния сердца [6,29,79–81].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется регистрация ЭКГ всем пациентам с целью оценки состояния функции сердца [6,29].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется проведение КТ органов грудной полости всем пациентам с целью выявления/исключения поражения легких с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям [6,29,79–81].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *при ГФС может развиваться геморрагический альвеолит, альвеолярный и интерстициальный отек легких по типу респираторного дистресс-синдрома (РДС).*

- Рекомендуется проведение МРТ головного мозга с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям пациентам с неврологической симптоматикой с целью выявления патологических изменений [6,29,79–81].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *при ГФС могут выявляться ишемические/геморрагические инсульты, очерченные очаги демиелинизации, а также задняя обратимая энцефалопатия (PRES).*

- Рекомендуется проведение УЗИ и/или МРТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям при развитии полиорганной недостаточности с целью выявления органомегалии, свободной жидкости в брюшной полости и малом тазу, определения состояния паренхимы печени и почек, селезенки [6,29,79–81].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется получение цитологического препарата костного мозга путем пункции с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) и гистологического препарата костного мозга с цитологическим исследованием мазка костного мозга (миелограмма), патологоанатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала костного мозга с целью выявления дифференцированных макрофагов, фагоцитирующих гемопоэтические клетки [6,29,79–81].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *при тяжелом течении ГФС может развиваться аплазия костного мозга.*

2.2.4. Иные диагностические исследования при подозрении на гемофагоцитарный синдром

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-невролога повторный всем пациентам с неврологической симптоматикой с целью оценки состояния центральной и периферической нервной системы [6,29,79–81].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *у 30–35% пациентов развиваются симптомы поражения ЦНС: судороги, менингизм, снижение уровня сознания, паралич черепно-мозговых нервов, психомоторное возбуждение, атаксия, гипотония, раздражительность.*

У половины больных с психоневрологическими симптомами в ликворе выявляется плеоцитоз, гиперпротеинария (увеличение содержания белка в ликворе), гемофагоцитирующие клетки.

Встречается также периферическая нейропатия и выраженная общая слабость, непропорциональная степени анемии.

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога повторный всем пациентам с геморрагическим синдромом с целью оценки состояния сред и оболочек глаза, зрительного нерва, сетчатки и глазного дна [6,29,79–81].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *у пациентов с ГФС могут выявляться кровоизлияния в сетчатку, воспаление зрительного нерва и инфильтрация сосудистой оболочки глаза.*

2.2.5. Критерии установления диагноза вторичный гемофагоцитарный синдром пациентам с криопирин-ассоциированными периодическими синдромами.

Концентрация ферритина сыворотки крови >684 нг/мл и 2 из нижеследующих:

- число тромбоцитов крови $\leq 180 \times 10^9/\text{л}$;
- концентрация АСТ сыворотки >48 ед/л;
- концентрация триглицеридов сыворотки крови $>1,75$ ммоль/л;
- концентрация фибриногена крови $\leq 3,60$ г/л.

2.3 Обследование пациентов с подтвержденным диагнозом криопирин-ассоциированными периодическими синдромами в стадии активной болезни с целью назначения/коррекции терапии

2.3.1 Лабораторные диагностические исследования

- Рекомендуется проведение общего (клинического) анализа крови развернутого всем пациентам перед назначением/коррекцией терапии с целью определения активности болезни, нежелательных эффектов НПВП и/или иммунодепрессантов, и/или ГИБП [12,13,22,37,40].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: выявляются лейкоцитоз, умеренный тромбоцитоз, повышение СОЭ. При ГФС – лейкопения и/или тромбоцитопения, и/или эритропения, возможно снижение СОЭ. Нормальное число лейкоцитов и тромбоцитов у пациентов с лихорадкой могут свидетельствовать о течении ГФС. Одно-, двух или трехростковая цитопения может быть также нежелательным проявлением лечения НПВП и/или ГИБП.

- Рекомендуется исследование коагулограммы (ориентировочное исследование системы гемостаза) всем пациентам с целью оценки состояния системы гемостаза и решения вопроса о проведении его коррекции [12,13,22,37,40].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: определяются: активность антитромбина III; уровень плазминогена и фибриногена, концентрация Д-димера, уровень растворимых фибринмономерных комплексов в крови, протромбиновое (тромбопластиновое) времени в крови или в плазме, активированное частичное тромбопластиновое время, тромбиновое время в крови, фактор фон Виллебранда. При ГФС

развивается гипокоагуляция и коагулопатия потребления; повышение уровня продуктов деградации фибрина – ранний доклинический признак.

- Рекомендуется проведение тромбозэластографии пациентам с ГФС с целью определения тактики антикоагулянтной терапии [12,13,22,37,40].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется проведение анализа крови биохимического общетерапевтического всем пациентам с целью оценки активности заболевания, состояния функции печени, почек, поджелудочной железы, перед назначением/коррекцией патогенетической терапии [12,13,22,37,40].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *определяются уровни общего белка, альбумина, общего билирубина, свободного и связанного билирубина, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, глюкозы, ферритина, триглицеридов, холестерина, калия, натрия, общего кальция в крови; активности ЛДГ, креатинкиназы, АСТ, АЛТ, ГГТ, амилазы, ЩФ крови, железа сыворотки крови. Повышение уровня триглицеридов, ферритина, активности ЛДГ, АСТ и АЛТ свидетельствуют о развитии ГФС; повышение уровня креатинина и/или мочевины, и/или АЛТ, АСТ, и/или амилазы, и/или ГГТ, и/или ЩФ, и/или К, и/или билирубина, и/или глюкозы и/или холестерина, триглицеридов может быть нежелательным проявлением лечения НПВП и/или ГИБП, и/или ГКС. Повышение уровня креатинина, мочевины, мочевой кислоты, калия – признаком развития почечной недостаточности.*

- Рекомендуется исследование уровня прокальцитонина в крови всем пациентам с лихорадкой перед назначением/коррекцией терапии с целью исключения септического процесса [46,47].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *уровень прокальцитонина повышается при развитии бактериальной инфекции и острого воспалительного ответа.*

- Рекомендуется определение уровня иммуноглобулинов крови, антистрептолизина-О в сыворотке крови; СРБ в сыворотке крови всем пациентам перед назначением/коррекцией терапии с целью определения

активности заболевания, выявления инфицированности β -гемолитическим стрептококком группы А [12,13,22,37,40].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: уровни иммуноглобулинов крови при CAPS, как правило, соответствуют референсным значениям, СРБ сыворотки крови значительно повышен.

- Рекомендуется проведение иммунофенотипирования периферической крови для выявления субпопуляционного состава лимфоцитов (основных) пациентам, часто болеющим вирусными, гнойными бактериальными инфекциями, в том числе оппортунистическими, перед назначением/коррекцией терапии с целью исключения иммунодефицитного состояния, развившегося в условиях лечения ГКС и/или ГИБП [40,48].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется проведение очаговой пробы с туберкулином (реакция Манту, тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении) и исследование уровня интерферона-гамма на антигены *Mycobacterium tuberculosis complex* в крови всем пациентам перед назначением/коррекцией терапии с целью исключения инфицированности микобактериями туберкулеза [39,41,49,50].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется определение антител к сальмонелле кишечной (*Salmonella enterica*) в крови, определение антител классов М, G (IgM, IgG) к иерсинии псевдотуберкулеза (*Yersinia pseudotuberculosis*) в крови всем пациентам, перед назначением/коррекцией терапии с целью исключения инфицированности бактериями кишечной группы [4,6,39,51,52].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется определение антител классов А, М, G (IgA, IgM, IgG) к хламидии птичьей (*Chlamydia psittaci*) в крови; определение антител класса М (IgM) к хламидии трахоматис (*Chlamydia trachomatis*) в крови; определение

антител класса G (IgG) к хламидии трахоматис (*Chlamydia trachomatis*) в крови; определение антител классов M, G (IgM, IgG) к микоплазме пневмонии (*Mycoplasma pneumoniae*) в крови всем пациентам, перед назначением/коррекцией терапии с целью исключения инфицированности микоплазмами и хламидиям [4,6,39,51,52].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется определение ДНК вирусов Эпштейна-Барр (*Epstein-Barr virus*), цитомегаловируса (*Cytomegalovirus*), вируса простого герпеса 1 и 2 типов (*Herpes simplex virus types 1, 2*) методом ПЦР в периферической крови (количественное исследование), слюне и моче всем пациентам, с целью лабораторного подтверждения/исключения активной Эпштейна-Барр и/или, цитомегаловирусной, и/или герпетической инфекции перед назначением/коррекцией терапии [39,41,42,52].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- Рекомендуется проведение общего (клинического) анализа мочи перед назначением/коррекцией терапии всем пациентам с целью оценки состояния мочевыделительной системы [12,13,22,40,41].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: микро- макрогематурия может быть следствием токсического влияния НПВП на почки; при развитии амилоидоза выявляются: протеинурия ≥ 500 мг/сутки, липидурия, в моче осадке – гиалиновые, а по мере нарастания протеинурии – зернистые цилиндры изменения; возможны микро- и макрогематурия, лейкоцитурия при отсутствии пиелонефрита.

- Рекомендуется проведение комплекса исследований функции почек с целью выявления выраженности их нарушения пациентам с клиническими/лабораторными признаками поражения почек [12,13,17–19,21,22,40].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется проведение комплекса исследований для диагностики и оценки степени тяжести почечной недостаточности пациентам с клиническими/лабораторными признаками нефротического синдрома/почечной недостаточности с целью уточнения наличия/объема поражения почек [17–19,21].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется проведение микробиологического (культурального) исследования слизи с миндалин и задней стенки глотки на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы с целью исключения контаминации носоглотки аэробными и факультативно анаэробными микроорганизмами перед назначением/коррекцией терапии [39,41,42].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется проведение микробиологического (культурального) исследования крови и мочи на стерильность пациентам с фебрильной и гектической лихорадкой с целью исключения сепсиса перед назначением/коррекцией терапии [41,46,47].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется проведение исследования уровня кальпротектина в кале пациентам, у которых появились клинические проявления ВЗК (диарея, боли в животе, кровь/слизь в стуле) с целью их исключения [55,56].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

2.3.2 Инструментальные диагностические исследования

- Рекомендуется проведение комплексного УЗИ внутренних органов всем пациентам перед назначением/коррекцией терапии с целью оценки состояния печени, селезенки, почек, перистальтики кишечника, поджелудочной железы [12,13,22,42].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: при развитии амилоидоза выявляется увеличение размеров печени/селезенки, неоднородность структуры паренхиматозных органов, большая салъная почка.

- Рекомендуется проведение ЭхоКГ всем пациентам перед назначением/коррекцией терапии с целью выявления/исключения патологических изменений [4,6,12,13,22,42].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: возможно поражение сердечной мышцы, развитие диастолической дисфункции, истощение диастолического резерва желудочков, тенденция к легочной гипертензии вследствие микроваскулярной дисфункции.

- Рекомендуется проведение регистрации ЭКГ всем пациентам перед назначением/коррекцией терапии с целью выявления/исключения патологических изменений [4,6,12,13,22,42].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: перикардит при CAPS в большинстве случаев не сопровождается снижением вольтажа зубцов, подъемом сегмента ST, инверсией зубца T на ЭКГ.

- Рекомендуется суточное мониторирование артериального давления пациентам с артериальной гипертензией [86].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется выполнение холтеровского мониторирования сердечного ритма пациентам с аритмией, патологическими изменениями по данным электрокардиографии, пациентам с артериальной гипертензией с целью выявления/исключения патологических изменений [87].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется проведение УЗИ пораженных суставов всем пациентам с активным артритом с целью оценки состояния синовиальной оболочки, хряща и выявления выпота в полость сустава [12,13,22,29,58–61].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется проведение ЭГДС с биопсией с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям и патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) препарата пациентам с диспептическими явлениями, пациентам, получающим НПВП и/или ГКС, и/или ГИБП, а также при длительности заболевания более 5 лет и/или при наличии протеинурии >500 мг в сутки для исключения воспалительных гастропатий и амилоидоза [56,62–66].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: необходимо исключить воспалительные заболевания верхних отделов ЖКТ, ассоциированных с *Helicobacter pylori* и/или с применением НПВП, и/или глюкокортикостероидов (ГКС), а также амилоидоз.

- Рекомендуется проведение колоноскопии с биопсией с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) и патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) препарата пациентам с абдоминальным синдромом с целью выявления/исключения сопутствующих заболеваний кишечника, амилоидоза [56,62–66].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: проводится при появлении нетипичной для CAPS кишечной симптоматики (затяжная диарея, боли в животе, примесь крови и гноя в кале) для исключения ВЗК, а также длительности заболевания более 5 лет и/или при наличии протеинурии >500 мг в сутки.

- Рекомендуется проведение биопсии почки с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) и патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) препарата пациентам с хронической болезнью почек/признаками почечной недостаточности с целью выявления/исключения амилоидоза [12,13,17,20,22,30,72].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется проведение магнитно-резонансной томографии головного мозга применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям пациентам с неврологической симптоматикой с целью выявления осложнений и сопутствующих заболеваний перед назначением/коррекцией терапии [12,13,16,22,52,71].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *проводится пациентам с CINCA/NOMID и MWS, а также получающим ГИБП с проявлениями со стороны ЦНС (головные боли, рецидивирующие менингиты или менингоэнцефалиты) для верификации изменений в головном мозге (атрофия коры головного мозга, признаки гидроцефалии), а также оценки динамики изменений.*

- Рекомендуется проведение спинномозговой пункции с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) с микроскопическим исследованием, подсчетом клеток в счетной камере (определение цитоза), исследованием физических свойств спинномозговой жидкости, серологическим исследованием перед назначением/коррекцией терапии всем пациентам с симптомами поражения ЦНС с целью исключения/подтверждения патологических изменений [12,13,16].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *проводится пациентам с неврологическими проявлениями (головные боли, рецидивирующие менингиты или менингоэнцефалиты, судороги, и др.), пациентам с подозрением на синдром CINCA/NOMID для исключения инфекционной природы неврологических нарушений (менингококковая инфекция, вирусные менингиты и др.).*

- Рекомендуется проведение КТ органов грудной полости с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям всем пациентам перед назначением/коррекции терапии с целью выявления/исключения патологических изменений [49,52].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: необходимо исключить очаговую, долевую, интерстициальную пневмонию, туберкулез легких.

При выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным рентгенографии/КТ органов грудной клетки проводится определение антител класса М, G к *Pneumocystis jirovecii*, ДНК *Pneumocystis jirovecii* в мокроте, эндотрахеальном аспирате, бронхоальвеолярной лаважной жидкости методом ПЦР, количественное исследование, микробиологическое (культуральное) исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости на цисты пневмоцист (*Pneumocystis carinii*), определение ДНК *Mycoplasma pneumoniae* в бронхоальвеолярной лаважной жидкости методом ПЦР, определение ДНК *Pneumocystis jirovecii* в мокроте, эндотрахеальном аспирате, бронхоальвеолярной лаважной жидкости методом ПЦР; определение ДНК *Mycobacterium tuberculosis complex* (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. bovis BCG*) с дифференциацией вида в мокроте, бронхоальвеолярной лаважной жидкости или промывных водах бронхов методом ПЦР; микробиологическое (культуральное) исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости на грибы (дрожжевые и мицелиальные), микробиологическое (культуральное) исследование лаважной жидкости на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы; определение антител к грибам рода аспергиллы (*Aspergillus* .) в крови.

Интерстициальную пневмонию следует заподозрить при появлении субфебрильной/фебрильной лихорадки, сухого кашля/кашля с незначительным количеством мокроты/одышки, крепитаций/ослабления дыхания при аускультации, одышки.

2.3.3. Иные диагностические исследования

Консультации специалистов с целью диагностики и лечения проявлений основного заболевания, сопутствующей патологии и/или осложнений.

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога первичный всем пациентам перед назначением/коррекцией терапии с целью выявления очагов хронической инфекции ЛОР органов и решения вопроса о проведении санации [4,6,12,13,22,29,74].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется проведение санации очагов хронической инфекции ЛОР органов всем пациентам перед назначением/коррекцией терапии [4,6,12,13,22,29,74].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога повторный всем пациентам после проведения санации очагов хронической инфекции с целью контроля ее эффективности [4,6,12,13,22,29,74].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется (осмотр, консультация) врача-сурдолога оториноларинголога первичный всем пациентам перед назначением/коррекцией терапии для проведения аудиограммы выявления/исключения нейросенсорной тугоухости и степени снижения слуха [12,15,16,22,74].

Уровень достоверности доказательств – 5 (уровень убедительности рекомендаций С)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-детского стоматолога первичный пациентам перед назначением/коррекцией терапии с целью определения состояния ротовой полости и необходимости ее санации [4,6].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется проведение санации ротовой полости пациентам с очагами хронической инфекции перед назначением/коррекцией терапии [4,6].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-детского стоматолога повторный всем пациентам после санации очагов хронической инфекции ротовой полости с целью контроля ее эффективности [4,6].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный с обязательной биомикроскопией глаза всем пациентам для выявления/исключения увеита и его осложнений, а также осложненной стероидной катаракты перед назначением/коррекцией терапии [12,16,22,75].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *пациентам с увеитом и осложненной стероидной катарактой назначается местная терапия.*

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога повторный с обязательной биомикроскопией глаза всем пациентам с выявленной патологией с целью контроля эффективности терапии, а также решения вопроса об оперативном лечении в условиях офтальмологического стационара [12,16,22,75].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-детского кардиолога первичный пациентам с нарушением сердечной деятельности и/или артериальной гипертензией с целью решения вопроса о проведении кардиотропной и/или гипотензивной терапии перед назначением/коррекцией терапии [12,16,22,75].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-детского кардиолога повторный пациентам с нарушением сердечной деятельности и/или артериальной гипертензией с целью контроля эффективности кардиотропной и/или гипотензивной терапии [12,16,22,75].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-детского эндокринолога первичный пациентам с эндокринологической патологией с целью разработки тактики дальнейшего обследования и лечения [12,16,22,75].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-детского эндокринолога повторный пациентам с эндокринологической патологией с целью контроля эффективности терапии [12,16,22,75].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-диетолога первичный всем пациентам с нарушением питания с целью разработки индивидуальной программы диетического питания [88].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-диетолога повторный всем пациентам с нарушением питания с целью контроля выполнения индивидуальной программы диетического питания, рекомендаций по пищевому поведению в амбулаторных условиях [88].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный пациентам с неврологической симптоматикой с целью решения вопроса о проведении терапии [16,52,71].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-невролога повторный пациентам с неврологической симптоматикой, психотическими реакциями с целью контроля эффективности терапии [16,52,71].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-нефролога первичный пациентам с нефротическим синдромом, изменениями в биохимическом анализе крови общетерапевтическом, клиническом анализе мочи, типичными для развития амилоидоза/почечной недостаточности с целью решения вопроса о тактике лечения [12,13,17,20,22,30,72].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-нефролога повторный пациентам с нефротическим синдромом, изменениями в биохимическом анализе крови общетерапевтическом, клиническом анализе мочи, типичными для развития амилоидоза/почечной недостаточности с целью контроля эффективности терапии [12,13,17,20,22,30,72].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Контроль эффективности – см. Приложения

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-фтизиатра первичный перед назначением/коррекцией терапии пациентам с положительными результатами очаговой пробы с туберкулином и/или повышенным уровнем интерферона-гамма на антигены *Mycobacterium tuberculosis complex* в крови и/или очаговыми, инфильтративными изменениями в легких с целью решения вопроса о проведении химиопрофилактики или противотуберкулезной химиотерапии [39,41,49,50].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (тестирование, консультация) медицинского психолога первичный всем пациентам старше 1 года и всем родителям (вне зависимости от возраста ребенка) для гармонизации процесса формирования детской личности в условиях тяжелого хронического заболевания и оптимизации детско-родительских отношений; повышения приверженности лечению, сотрудничеству с врачом и медицинским персоналом для достижения ремиссии заболевания; для достижения психологической адаптации в социуме; с целью разработки индивидуальной программы психологической реабилитации пациента и его родителей [76,77].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (тестирование, консультация) медицинского психолога повторный всем пациентам старше 1 года и всем родителям после завершения программы психологической реабилитации с целью оценки ее эффективности [76,77].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется осмотр (консультация) врача-физиотерапевта первичный всем пациентам с функциональной недостаточностью после снижения активности заболевания с целью разработки программы физиотерапевтических процедур в рамках программы медицинской реабилитации [76,77].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача по лечебной физкультуре (ЛФК) первичный пациентам с функциональной недостаточностью после снижения активности заболевания с целью разработки программы медицинской реабилитации [76,77].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется проведение медицинской реабилитации всем пациентам с функциональной недостаточностью после снижения активности заболевания [76,77].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется осмотр (консультация) врача-физиотерапевта повторный всем пациентам с функциональной недостаточностью после окончания программы физиотерапевтических процедур в рамках программы медицинской реабилитации с целью оценки ее эффективности [76,77].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача по ЛФК повторный всем пациентам с функциональной недостаточностью после окончания программы медицинской реабилитации с целью оценки ее эффективности [76,77].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

3. Лечение пациентов с криопирин-ассоциированными периодическими синдромами, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

3.1. Консервативное лечение

- Рекомендуется назначение только НПВП** (M01A) у пациентов с неустановленным диагнозом CAPS на этапе обследования [12,22,89,90].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –5)

- Рекомендуется назначение НПВП** (M01A) с целью купирования лихорадки и болевого синдрома у пациентов с установленным диагнозом CAPS [12,22,89,90].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –5)

Комментарии: *НПВП** (M01A) назначаются в следующих дозировках:*

*Диклофенак** (M01AB) в таблетках применяется у детей с 6 лет в дозе 2–3 мг/кг/сутки*

Диклофенак (M01AB) в суппозиториях применяется у детей с 1 года в дозе 0,5–3 мг/кг/сутки

*Диклофенак** (M01AB) в виде в/м инъекций (разрешен с 18 лет)*

Нимесулид (M01AX) в таблетках применяется у детей с 12 лет в дозе 3–5 мг/кг/сутки

Нимесулид (M01AX) в суспензии для приема внутрь применяется у детей с 2-х лет в дозе 1,5 мг/кг в 2–3 приема, максимальная суточная доза 5 мг/кг в сутки

Мелоксикам (M01AC) в таблетках применяется у детей с 15 лет в дозе 7,5–15 мг/сутки.

Мелоксикам (M01AC) в виде в/м инъекции разрешен с 18 лет

Мелоксикам (M01AC) в суспензии для приема внутрь применяется у детей с 2-х лет в дозе 0,125 мг/кг в сутки.

*Ибупрофен** (M01AE01) в суспензии для приема внутрь с 3 мес., до 30 мг/кг/сут в 3–4 приема; с интервалами между приемами препарата 6–8 ч.*

*Ибупрофен** (M01AE01) в таблетках с 6 лет до 30 мг/кг/сут в 3–4 приема; с интервалами между приемами препарата 6–8 ч.*

Не рекомендуется проведение монотерапии НПВП длительностью более 1 мес. у всех пациентов.

*#Диклофенак** (M01AB), #нимесулид (M01AX), #мелоксикам(M01AC) вне возрастных показаний назначаются по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей и детей старше 15 лет.*

- Не рекомендуется назначение ГКС** (H02AB) перорально и/или внутривенно, и/или внутрисуставно, и/или генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) до завершения полного лабораторно-инструментального обследования, исключения онкологических и онко-гематологических заболеваний и установления диагноза CAPS [12,22,32,39,90].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *применение ГКС, ГИБП (канакинумаба**) при онкологических и онкогематологических заболеваниях, протекающих под маской CAPS, значительно затруднит в дальнейшем верификацию диагноза, так как они обладают выраженным иммуносупрессивным эффектом, нивелируют клиническую и морфологическую картину злокачественных новообразований.*

- Рекомендуется назначение ГКС** (H02AB) пациентам с установленным диагнозом CAPS на этапе обследования, при выраженном болевом синдроме, опасных для жизни системных проявлениях (стойкая фебрильная или гектическая лихорадка и/или перикардит, и /или плеврит) [12,22,91].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *пульс-терапия метилпреднизолоном** (H02AB) проводится в дозе 10–30 мг/кг/введение внутривенно в течение 3, при необходимости 5 дней подряд. Преднизолон** (H02AB) или метилпреднизолон** (H02AB) могут назначаться перорально в дозе 0,5–1 мг/кг в сутки в зависимости от тяжести состояния пациента.*

- Рекомендуется назначение ИЛ-1β ингибитора канакинумаба** (L04AC) как основного средства патогенетической терапии для индукции ремиссии всем пациентам с установленным диагнозом CAPS, имеющим признаки

системного воспалительного ответа (лихорадка, сыпь и другие), органические нарушения (тугоухость, патология глаз, изменения со стороны ЦНС, суставов), повышение СОЭ более 30 мм/час (по Панченкову), СРБ более 20 мг/л или более 4х верхних границ нормы на момент обследования или в течение месяца до него [12,13,22,23,25,92–98].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 1)

- Рекомендуется назначение канакинумаба** (L04AC) пациентам старше 2 лет с массой тела $\geq 7,5 < 40$ кг в дозе 2 мг/кг 1 р/8 нед; пациентам с массой тела ≥ 40 кг – 150 мг 1р/8 нед подкожно [12,13,22,23,25,92–98].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: лечение канакинумабом** (L04AC) осуществляется пожизненно. Введение препарата может проводиться в стационарных и амбулаторных условиях.

Контроль терапии включает купирование системных проявлений (лихорадка, сыпь, болевой синдром), отсутствие органических нарушений (тугоухость, глазные проявления, амилоидное поражение органов), лабораторной активности (СОЭ, СРБ в пределах нормальных значений). Детям младше 2-х лет #канакинумаб** (L04AC) назначается по жизненным показаниям, по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей.

Контроль эффективности терапии – см. Приложение Г4.

- Рекомендуется при достижении клинического эффекта через 7 дней после первой инъекции канакинумаба** (L04AC) проведение поддерживающей терапии канакинумабом** (L04AC)) пациентам старше 2 лет с массой тела $\geq 7,5 < 40$ кг в дозе 2 мг/кг 1 р/8 нед; пациентам с массой тела ≥ 40 кг – 150 мг 1р/8 нед подкожно с целью поддержания ремиссии CAPS [12,13,22,23,25,92–98].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: клиническим эффектом является купирование лихорадки, сыпи, снижение/нормализация острофазовых показателей воспаления (СОЭ, СРБ, число лейкоцитов крови).

Контроль эффективности терапии – см. Приложение Г4.

- Рекомендуется при не достижении клинического эффекта через 7 дней после первой инъекции канакинумаба** (L04AC) проведение второй инъекции канакинумаба** (L04AC) пациентам старше 2 лет с массой тела $\geq 7,5 < 40$ кг в дозе 2 мг/кг 1 р/8 нед; пациентам с массой тела ≥ 40 кг – 150 мг 1р/8 нед подкожно [22,25,94,95,98,99].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *клиническим эффектом является купирование лихорадки, сыпи, снижение/нормализация острофазовых показателей воспаления (СОЭ, СРБ, число лейкоцитов крови).*

Контроль эффективности терапии – см. Приложение Г4.

- Рекомендуется при достижении клинического эффекта через 7 дней после второй инъекции канакинумаба** (L04AC) проведение поддерживающей терапии канакинумабом** (L04AC) пациентам старше 2 лет с массой тела $\geq 15 < 40$ кг в дозе 4 мг/кг 1 р/8 нед; пациентам с массой тела ≥ 40 кг – 300 мг 1р/8 нед подкожно [22,25,94,95,98,99].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *клиническим эффектом является купирование лихорадки, сыпи, снижение/нормализация острофазовых показателей воспаления (СОЭ, СРБ, число лейкоцитов крови).*

Контроль эффективности терапии – см. Приложение Г4.

- Рекомендуется при не достижении клинического эффекта через 7 дней после второй инъекции канакинумаба** (L04AC) проведение третьей инъекции канакинумаба** (L04AC) пациентам старше 4 лет с массой тела $\geq 15 < 40$ кг – 4 мг/кг; пациентам с массой тела ≥ 40 кг – 300 мг подкожно с целью индукции ремиссии CAPS [22,25,94,95,98,99].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *клиническим эффектом является купирование лихорадки, сыпи, снижение/нормализация острофазовых показателей воспаления (СОЭ, СРБ, число лейкоцитов крови).*

- Рекомендуется при достижении полного клинического ответа проведение поддерживающей терапии канакинумабом** (L04AC) пациентам старше 4 лет с массой тела $\geq 15 < 40$ кг в дозе 8 мг/кг; пациентам с массой тела ≥ 40 кг – 600 мг 1 р/8 недель подкожно с целью поддержания ремиссии CAPS [22,25,94,95,98,99].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *клиническим эффектом является купирование лихорадки, сыпи, снижение/нормализация острофазовых показателей воспаления (СОЭ, СРБ, число лейкоцитов крови).*

- Рекомендуется всем пациентам с диагнозом CAPS проведение оценки индекса активности аутовоспалительных заболеваний (AIDAI) (Приложение Г1), индекса MWS-DAS (Приложение Г2) для оценки эффективности терапии [3,12,22,100,101].

Уровень достоверности доказательств – 5 (уровень убедительности рекомендаций С)

Комментарии: *проводится всем пациентам в активной и неактивной стадиях болезни. Оцениваются все симптомы заболевания за последний месяц как да или нет (1/0) и их тяжесть (1-минимальная, 2-средняя, 3-выраженная). Более 9 активных проявлений оценивается как активность заболевания.*

- Рекомендуется проведение оценки индекса повреждения (ADDI) всем пациентам с диагнозом CAPS для оценки эффективности терапии и агрессивности течения заболевания (Приложение Г3) [3,12,22,26].

Уровень достоверности доказательств – 5 (уровень убедительности рекомендаций С)

Комментарии: *проводится всем пациентам в активной и неактивной стадиях болезни.*

Контроль эффективности терапии – см. Приложение Г1-Г3.

3.1.2. Лечение гемофагоцитарного синдрома у пациентов с криопирин-ассоциированными периодическими синдромами

- Рекомендуется проведение пульс-терапии метилпреднизолоном** (HO2AB) в дозе 20–30 мг/кг/введение внутривенно или назначение #дексаметазона**

(НО2АВ) в дозе 10–20 мг/м²/сутки внутривенно в сочетании (или без) с преднизолоном** (НО2АВ) для перорального приема 1–2 мг/кг/сутки, #циклоспорином** (L04AD) в дозе 5–7 мг/кг/сутки перорально или внутривенно с целью купирования ГФС [29,79–81,102,103].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *доза дексаметазона снижается постепенно после купирования клинических и лабораторных признаков ГФС. Дексаметазон** (НО2АВ) в дозе 10–20 мг/м²/сут применяется в течение 1–2 нед, в дозе 5–10 мг/м²/сут в течение 3–4 нед, в дозе 2,5–5 мг/м²/сут в течение 5–6 нед, в дозе 1,25–2,5 мг/м²/сут в течение 7–8 нед.*

- Пациентам с ГФС рекомендуется назначение #иммуноглобулина человека нормального** (J06BA) в дозе 1–2 г/кг внутривенно с целью достижения иммуносупрессивного эффекта [104–106].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *введение всей курсовой дозы иммуноглобулина осуществляется путем непрерывной продленной инфузии одномоментно для обеспечения блокирования Fc-рецепторов IgG на фагоцитирующих клетках; подавления пролиферации T лимфоциты и продукции иммуноглобулинов; взаимодействия с системой комплемента; блокирования активации и действия цитокинов; блокирования экспрессии молекул адгезии на эндотелиальных клетках.*

- Рекомендуется назначение антитромботических средств** (B01A): препаратов из группы гепарина** (B01B), антиагрегантов кроме гепарина** (B01AC), антифибринолитических средств** (B02A), прямых ингибиторов фактора Ха** (B01AF) при развитии коагулопатии и диссеминированного внутрисосудистого свертывания по данным коагулограммы и тромбозластографии в соответствии с международными рекомендациями [47,82–85].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *#анти тромботические средства** (B01A) вне возрастных показаний назначаются по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей и детей в возрасте старше 15 лет.*

- Рекомендуется проведение трансфузий крови и препаратов крови** (B05A) при развитии коагулопатии потребления, кровотечения [47,82–85].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *при развитии коагулопатии потребления проводятся трансфузии эритроцитарной массы, свежезамороженной плазмы, криопреципитата и др. в соответствии с показаниями.*

- Рекомендуется переключение с канакинумаба** (L04AC) на #ритуксимаб** (L01XC) при неэффективности его сочетания с ГКС, #циклоспорином** (L04AD), иммуноглобулином человека нормальным** [103].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *#ритуксимаб** (L01XC), назначается в дозе 375 мг/м² в неделю внутривенно 1 раз в нед в течение 4 последовательных недель по жизненным показаниям, по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей/пациентов в возрасте старше 15 лет.*

- Рекомендуется назначение #ритуксимаба** (L01XC) в качестве ГИБП первого выбора у пациентов с ГФС и активной Эпштейна-Барр вирусной инфекцией [103].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *#ритуксимаб** (L01XC) назначается в дозе 375 мг/м² в неделю внутривенно 1 раз в нед в течение 4 последовательных недель по жизненным показаниям, по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей/пациентов в возрасте старше 15 лет.*

*#Ритуксимаб** (L01XC) назначается в сочетании с #циклоспорином** и #иммуноглобулином человека нормальным**.*

- Рекомендуется назначение #ритуксимаба** (L01XC) в комбинации с #ко-тримоксазолом** (J01EE) в дозе 5 мг/кг по триметоприму перорально 3 раза в неделю или ежедневно для профилактики пневмоцистной пневмонии в соответствии с международными рекомендациями [107–115].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- При присоединении инфекции и развитии сепсиса, сопровождающихся повышением уровня прокальцитонина крови, рекомендуется назначение сначала эмпирической антибактериальной терапии, а в дальнейшем антибактериальных препаратов системного действия** (JO1) по чувствительности микрофлоры в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению сепсиса у детей [46,47,116].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: назначаются антибактериальные препараты, влияющие на грамположительную, грамотрицательную и анаэробную флору (комбинации пенициллинов, включая комбинации с ингибиторами бета-лактамаз (JO1CR); цефалоспорины 4-го поколения (JO1DE); карбапенемы (JO1DH); другие антибактериальные препараты (JO1XX); антибиотики гликопептидных структур (JO1XA); другие аминогликозиды (JO1GB); в сочетании с противогрибковыми препаратами системного действия (JO2A).

Антибактериальные препараты системного действия** (JO1) вне возрастных показаний назначаются по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей и детей в возрасте старше 15 лет.

- Рекомендуется через 2-4 недели оценить эффективность лечения ГФС для решения вопроса о продолжении индукционной терапии или смены схемы лечения [117].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: критерии достижения ответа на терапию включают: купирование лихорадки, уменьшение размеров селезенки, повышение числа тромбоцитов крови $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$, нормализацию уровня фибриногена крови, снижение концентрации ферритина сыворотки крови на 25%.

При достижении ответа целесообразно продолжить терапию до достижения стадии неактивной болезни.

- Рекомендуется проводить лечение ГФС до достижения неактивной стадии [117].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: критерии неактивной стадии ГФС включают: отсутствие лихорадки, спленомегалии, цитопении (Hb ≥ 90 г/л, тромбоциты $\geq 100 \times 10^9$ /л, нейтрофилы $\geq 0,5 \times 10^9$ /л), снижение сывороточной концентрации триглицеридов < 3 ммоль/л или < 265 мг/дл, ферритина ≤ 500 мкг/л, нормализацию показателей цереброспинальной жидкости (при поражении ЦНС), снижение sCD25 в случае его выполнения.

После купирования ГФС рекомендуется проведение терапии в соответствии с клиническими рекомендациями (см. выше).

3.2. Хирургическое лечение

- Рекомендуется решение вопроса о хирургическом лечении пациентам с выраженным нарушением слуха [12,15,16,22].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: проводится после консультации сурдолога.

- Рекомендуется эндопротезирование сустава с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) детям с 3-4 стадией вторичного коксартроза с учетом возрастных ограничений [4,6,12,13,22,29].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

3.3. Немедикаментозное лечение

- Рекомендуется проведение заместительного гемодиализа пациентам с амилоидозом и терминальной ХПН [12,13,17,20,22,30,72].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется употребление пищи с повышенным содержанием кальция и витамина D для профилактики остеопороза [29,118,119].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуются шины, лонгеты, стельки и легкие съемные аппараты для коррекции ортопедических нарушений [4,6,29].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: для статических ортезов необходима прерывистость иммобилизации – их следует носить или надевать в свободное от занятий время и в течение дня обязательно снимать для стимуляции мышечной системы во время физических упражнений, занятий, трудотерапии, туалета. При выраженном остеопорозе в грудном и поясничном отделах позвоночника следует носить корсет или реклинатор; при поражении суставов шейного отдела позвоночника – головодержатель (мягкий, жесткий).

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение пациентов с криопирин-ассоциированными периодическими синдромами, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

- Рекомендуется проведение (реализация услуг) медицинской реабилитации пациентам с системными поражениями соединительной ткани, воспалительными артропатиями, спондилопатиями [76,77].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: проводится у всех пациентов с поражением опорно-двигательного аппарата; разрабатывается индивидуальная программа реабилитации; формулируются цели и задачи проведения реабилитационных мероприятий на основе реабилитационного диагноза и реабилитационного потенциала на день, на неделю, на весь период реабилитации; определяются двигательный режим, индивидуальные границы интенсивности применяемых воздействий на пациента, имеющего нарушения функций; разрабатывается индивидуальная программы ЛФК; определяются методы реабилитации: медикаментозные средства, кинезитерапия, механотерапия, в том числе лечебная механотерапия в воде, физиотерапия, робототехника, экзоскелеты, информационные технологии, психологическая коррекция, эрготерапия,; выбираются формы медицинской реабилитации на различных этапах ее применения, в различные периоды течения заболевания (индивидуальное, групповое занятие, занятие с применением телемедицинских технологий); осуществляется консультирование законных представителей детей, нуждающихся в медицинской реабилитации, и обучение

их реабилитационным методикам, разрешенным к применению в домашних условиях, и навыкам ухода за тяжелобольными детьми

- Всем пациентам с поражением суставов, мышечной атрофией, стероидной миопатией при достижении ремиссии рекомендуется проведение физиотерапии [76,77].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *разрабатывается план, формулируются цель и задачи применения физиотерапии у пациента с CAPS при реализации индивидуальной программы реабилитации; методы физиотерапии (электро-, магнито-, свето-, механо-, гидро-, термотерапия) и санаторно-курортного лечения (климато-, бальнео-пелоидотерапия) выбираются в зависимости от различных периодов течения заболевания.*

- Рекомендуется проведение школы психологической реабилитации для пациентов с CAPS и их родственников [76,77].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *медицинская реабилитация обязательно сочетается с психологической реабилитацией детей и их родителей; разрабатывается индивидуальная программа психологической реабилитации и психотерапевтической программы с учетом клинической картины заболевания, выявленных психологических и психосоциальных механизмов психического расстройства, с учетом клинической картины, особенностей личности, психотерапевтической гипотезы, психотерапевтических мишеней, выбираются методы психологической интервенции (психологической терапии, психологического консультирования, психологической коррекции и психологической реабилитации); виды психотерапии (динамическая, когнитивно-поведенческая, экзистенциально-гуманистическая, психотерапии с помощью неосновных ее направлений - арт-терапия, телесноориентированная психотерапия, психодрама, суггестивная психотерапия и т.п.); формы психотерапии (индивидуальная, семейно-супружеская, групповая, психотерапии в условиях естественной среды, средовой психотерапии).*

5. Профилактика и диспансерное наблюдение пациентов с криопирин-ассоциированными периодическими синдромами, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

5.1. Профилактика

Первичная профилактика заключается в проведении генетического прогнозирования рождения ребенка с CAPS.

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-генетика повторный родителям после установления диагноза ребенку с целью медико-генетического консультирования по вопросу генетического риска рождения в этой семье детей с ССЛ [12,13,22].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *семьям с больными CAPS детьми рекомендуется медико-генетическое консультирование с целью оценки генетического риска. Тип наследования CAPS – аутосомно-доминантный, и заболевание может передаваться от больного члена семьи его детям, генетический риск оценивается 50% и не зависит от пола. Однако, следует учитывать, что большинство случаев- спорадические и в семье может не наблюдаться других больных в семье. По данным литературы у 40% пациентов с клиническими проявлениями могут не выявляться мутации при применении методов прямого секвенирования, что может быть обусловлено как мозаицизмом, так и наличием мутаций в других генах, в том числе неизвестных в настоящее время. Поэтому отсутствие мутаций не позволяет полностью исключить диагноз.*

Пренатальная диагностика возможна если генотип установлен и проводится молекулярно-генетическими или биохимическими методами, путем исследования ДНК, выделенной из биоптата ворсин хориона на 9–11 неделе беременности. Однако, с учетом возможностей коррекции заболевания и наличия разных по тяжести клинических форм, необходимо обсудить с семьей достаточно подробно все риски и прогнозы.

- Рекомендуется проведение профилактики осложнений и обострений CAPS, побочных эффектов патогенетической терапии [12,13,22].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *рекомендуется проведение диспансерного наблюдения: физикальный осмотр специалиста (педиатр, ревматолог, иммунолог и др.), который наблюдает пациента, включая мышечно-скелетные и неврологические проявления, рост и развитие ребенка 1 раз в 6 месяцев. Осмотр окулиста на щелевой лампе 1 раз в 3 месяца, при необходимости чаще. Аудиограмма – 1 раз в год. МРТ, рентгенография бедренных и берцовых костей, коленных суставов (надколенников), МРТ головного мозга, люмбальные пункции (давление, клеточный состав, уровень белка в спино-мозговой жидкости) у пациентов с CINCA/NOMID 1 раз в год. Проведение когнитивных тестов у тяжелых пациентов. Оценка влияния на качество жизни, социальную адаптацию. Оценка активности заболевания по индексам AIDAI и MWS-DAS, индекса повреждения (ADDI) 1 раз в год. Контроль эффективности и безопасности терапии ИЛ-ингибитором (канакинумаб): анализы крови и мочи общие (протеинурия), б/х анализ крови (АЛТ, АСТ, креатинин, общий белок), СРБ 1 раз в 3 месяца. Индивидуальный подход к вакцинации (вакцинация детей может проводиться только в период полной ремиссии заболевания, при длительном ее сохранении не менее года, по индивидуальному графику, исключая живые вакцины).*

- Не рекомендуется пациентам, получающим ГИБП, проводить иммунизацию живыми и живыми ослабленными вакцинами одновременно с терапией [120].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *безопасность подобного сочетания не установлена. Может развиваться обострение CAPS или ГФС. Отсутствуют данные о вторичной передаче инфекции от пациентов, иммунизированных живыми вакцинами, к пациентам, получающим ГИБП.*

5.2. Диспансерное наблюдение пациентов с криопирин-ассоциированными периодическими синдромами в условиях стационара/дневного стационара, инициировавшего назначение патогенетической терапии

Обследование проводится 1 раз в 3–6 мес. с целью выявления осложнений заболевания, сопутствующей патологии, контроля эффективности и безопасности терапии.

- Рекомендуется проведение общего (клинического) анализа крови развернутого всем пациентам с целью выявления активности болезни и контроля безопасности патогенетических препаратов [12,13,22].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: показатели клинического анализа крови должны быть в пределах нормальных значений. Одно-, двух или трехростковая цитопения может быть, в числе прочего, нежелательным проявлением лечения канакинумабом.

При снижении числа тромбоцитов $\leq 150 > 100 \times 10^9/\text{л}$ необходимо пропустить инъекцию канакинумаба (в течение 7 дней), клинический анализ крови повторить через неделю; возобновить лечение канакинумабом той же дозе после полного восстановления показателей клинического анализа крови. При повторном эпизоде снижения числа клеток крови решить вопрос о коррекции терапии - дозы/частоты введения канакинумаба.

При снижении числа тромбоцитов $\leq 100 \times 10^9/\text{л}$ инъекции канакинумаба прекращаются до восстановления числа тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$. Прием ранее назначенных ГКС перорально следует продолжить.

При наличии данных о повторных эпизодах развития тромбоцитопении проводится коррекция терапии канакинумабом

- Рекомендуется назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора филграстима** (ЛО3АА) в дозе 5–10 мкг/кг/сутки подкожно при лейкопении с абсолютным числом нейтрофилов $\leq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ [121,122].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: при снижении числа нейтрофилов $\leq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ необходимо пропустить инъекцию канакинумаба до восстановления числа нейтрофилов $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$. Прием ранее назначенных ГКС перорально следует продолжить.

Лечение филграстимом проводится в течение 3–5 дней (при необходимости — дольше) до полной нормализации числа лейкоцитов и нейтрофилов.

При наличии данных о повторных эпизодах развития лейкопении проводится коррекция терапии канакинумабом

Детям в возрасте < 1 года #филграстим** (ЛО3АА) назначается по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей.

- Рекомендуется назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора #филграстима** (ЛО3АА) 5–10 мкг/кг/сутки подкожно в сочетании с антибактериальными препаратами системного действия** (JO1) внутривенно

при фебрильной нейтропении (нейтропения, сопровождающаяся лихорадкой) с абсолютным числом нейтрофилов $\leq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ [121,122].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *детям в возрасте <1 года #филграстим** (ЛОЗАА) назначается по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей.*

При снижении числа нейтрофилов $\leq 1,0 \times 10^9/\text{л}$, инъекции канакинумаба прекращаются Прием ранее назначенных ГКС перорально следует продолжить.

*Лечение филграстимом** (ЛОЗАА) проводится в течение 3–5 дней (при необходимости — дольше) до полной нормализации числа лейкоцитов и нейтрофилов. Лечение антибиотиком проводится до восстановления лейкоцитарной формулы и прекращения лихорадки.*

Лечение канакинумабом возобновляется после восстановления числа нейтрофилов $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$. При наличии данных о повторных эпизодах развития фебрильной нейтропении проводится коррекция терапии канакинумабом.

- *Всем пациентам рекомендуется проведение биохимического анализа крови общетерапевтического с целью контроля активности заболевания, функции печени, почек, поджелудочной железы, электролитного баланса в условиях проведения терапии канакинумабом [12,13,22].*

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *определяются уровни общего белка, альбумина, общего билирубина, свободного и связанного билирубина, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, глюкозы, ферритина, триглицеридов, холестерина, калия, натрия, общего кальция в крови; активности ЛДГ, креатинкиназы, АСТ, АЛТ, ГГТ, амилазы, ЩФ крови, железа сыворотки крови, витамина В12.*

Повышение уровня креатинина и/или мочевины, и/или мочевой кислоты, и/или билирубина, и/или К, и/или холестерина, и/или триглицеридов; повышение активности ЛДГ и/или АЛТ, и/или АСТ, и/или ГГТ, и/или ЩФ, и/или амилазы может быть нежелательным проявлением лечения канакинумабом.

Постепенное повышение уровня креатинина, мочевины, мочевой кислоты, калия, холестерина, снижение уровня общего белка, альбумина сыворотки крови может

свидетельствовать о развитии почечной недостаточности вследствие амилоидоза.

При повышении сывороточного уровня АЛТ АСТ выше верхней границы нормы \geq в 1,5 раза, повышении уровня билирубина и/или креатинина, и/или мочевины, и/или мочевой кислоты и/или калия и/или, другого (их) биохимического (их) показателя (ей) необходимо пропустить инъекцию канакинумаба Прием ранее назначенных ГКС перорально следует продолжить.

Повторить биохимический анализ крови общетерапевтический через неделю.

Лечение канакинумабом возобновляется в той же дозе после восстановления показателя(ей) биохимического анализа крови.

При наличии данных о повторных эпизодах повышения биохимического(их) показателя(ей) проводится коррекция терапии канакинумабом.

- Рекомендуется определение уровня иммуноглобулинов крови, содержания антител к антигенам ядра клетки и ДНК; СРБ, прокальцитонина в сыворотке крови для контроля активности заболевания, нежелательных явлений терапии ингибиторами ФНО-альфа, выявления вторичного иммунодефицита, острого воспалительного ответа, в условиях проведения лечения канакинумабом в сочетании (или без) с ГКС [12,13,22,40–42,99].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *в случае неактивной стадии болезни/ремиссии уровень всех маркеров воспаления (СРБ, прокальцитонин, ферритин) сыворотки крови, а также иммуноглобулинов крови соответствует референсным значениям. Снижение уровня иммуноглобулинов развивается при вторичном иммунодефицитном состоянии.*

Нарастание уровня СРБ может свидетельствовать о развитии обострения заболевания и/или инфекционного осложнения, повышение уровня СРБ и прокальцитонина сыворотки крови – о развитии острого воспалительного ответа (сепсиса).

При развитии инфекционных осложнений назначается антибактериальная терапия.

При назначении антибактериальной терапии инъекция канакинумаба пропускается. Прием ранее назначенных ГКС перорально, следует продолжить.

Лечение канакинумабом возобновляется в той же дозе после окончания антибактериальной терапии.

- Рекомендуется проведение комплекса исследований с целью исключения сепсиса (клинический анализ крови развернутый, анализ крови биохимический общетерапевтический, уровень СРБ сыворотки крови, уровень прокальцитонина крови, микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность, микробиологическое (культуральное) исследование слизи с миндалин и задней стенки глотки на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы, микробиологическое (культуральное) исследование мочи и отделяемого из ануса на бактериальные патогены с применением автоматизированного посева с определением чувствительности к антибактериальным препаратам, тромбоэластография, коагулограмма; КТ органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости, почек, ЭхоКГ, МРТ органов брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства) в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению сепсиса у детей [46,47].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *проводится пациентам с фебрильной, гектической лихорадкой, лейкоцитозом/лейкопенией, тромбоцитопенией, повышением уровня СРБ и прокальцитонина сыворотки крови, несвязанными с активностью CAPS.*

- При присоединении инфекции и развитии сепсиса, сопровождающихся повышением уровня прокальцитонина крови, рекомендуется назначение сначала эмпирической антибактериальной терапии, а в дальнейшем антибактериальных препаратов системного действия** (JO1) по чувствительности микрофлоры в соответствии с [клиническими рекомендациями по лечению сепсиса у детей](#) [46,47,116].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *назначаются антибактериальные препараты, влияющие на грамположительную, грамотрицательную и анаэробную флору (комбинации пенициллинов, включая комбинации с ингибиторами бета-лактамаз (JO1CR); цефалоспорины 4-го поколения (JO1DE); карбапенемы (JO1DH); другие антибактериальные препараты (JO1XX); антибиотики гликопептидных структур*

(J01XA); другие аминогликозиды (J01GB); в сочетании с противогрибковыми препаратами системного действия (J02A).

*Вне возрастных показаний #антибактериальные препараты системного действия** (J01) назначаются по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей и детей в возрасте старше 15 лет.*

При развитии сепсиса инъекции канакинумаба прекращается на весь период лечения антибиотиками. Прием ранее назначенных ГКС перорально следует продолжить.

При нарастании активности САРS проводится пульс-терапия метилпреднизолоном (см. выше) и/или назначается (повышается) доза ГКС для перорального приема (см. выше). Лечение канакинумабом возобновляется не раньше, чем через 1 неделю после полного купирования клинических и лабораторных признаков сепсиса и окончания антибактериальной терапии.

- Рекомендуется исследование коагулограммы (ориентировочное исследование системы гемостаза) пациентам с сепсисом, ГФС с целью оценки состояния системы гемостаза [82–85].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *определяются: протромбиновый индекс, активность антитромбина III; уровень плазминогена и фибриногена, концентрация Д-димера, уровень растворимых фибрин-мономерных комплексов в крови, протромбиновое (тромбопластиновое) время в крови или в плазме, активированное частичное тромбопластиновое время, тромбиновое время в крови, фактор фон Виллебранда в крови. Для сепсиса и ГФС характерны гиперкоагуляция с последующим развитием гипокоагуляции (синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, ДВС).*

- Рекомендуется проведение тромбоэластографии пациентам с ГФС, сепсисом, признаками тромбоза и гипокоагуляции с целью определения тактики антикоагулянтной терапии [82–85].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется назначение антитромботических средств** (B01A) при развитии коагулопатии, внутрисосудистого диссеминированного свертывания по данным коагулограммы и тромбоэластограммы [47,82–85].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: назначаются препараты из группы гепарина** (B01B), антиагрегантов кроме гепарина** (B01AC), антифибринолитических средств** (B02A), прямых ингибиторов фактора Ха** (B01AF).

Вне возрастных показаний #антитромботические средства** (B01A) назначаются по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей и детей в возрасте старше 15 лет.

- Рекомендуется проведение трансфузий крови и препаратов крови** (B05A) в соответствии с международными рекомендациями при развитии коагулопатии потребления/ кровотечения [47,82–84].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- Всем пациентам, часто болеющим вирусными, гнойными бактериальными инфекциями, в том числе оппортунистическими инфекциями рекомендуется проведение иммунофенотипирования периферической крови с целью выявления субпопуляционного состава лимфоцитов (основных) [48,123].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: снижение уровня субпопуляций Т и/или В-лимфоцитов, и/или натуральных киллеров свидетельствует о развитии вторичного иммунодефицитного состояния в условиях лечения канакинумабом в сочетании (или без) с ГКС.

- Рекомендуется определение ДНК вирусов Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus), цитомегаловируса (Cytomegalovirus), вируса простого герпеса 1 и 2 типов (Herpes simplex virus types 1, 2) методом ПЦР в периферической крови (количественное исследование), слюне и моче всем пациентам, получающим канакинумаб в сочетании (или без) с ГКС, с клиническими проявлениями инфекции семейства герпесвирусов/интерстициальной пневмонией с целью выявления активной герпетической инфекции как инфекционного

осложнения, развившегося в условиях лечения канакинумабом в сочетании (или без) с ГКС [12,13,22,39,41,42,124].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется назначение #ацикловира** (J05AB) в дозе 20 мг/кг/в сутки перорально в 4 приема (5 мг/кг/на прием) или в дозе 5-10 мг/кг/введение внутривенно каждые 8 часов при развитии локальной герпетической инфекции; назначение ацикловира в дозе 10 мг/кг/введение внутривенно каждые 8 часов у детей в возрасте <1 года; в дозе 500 мг/м² внутривенно каждые 8 часов у детей в возрасте ≥1 года при развитии *Herpes zoster* в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению иммунокомпрометированных детей [124].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: #ацикловир** (J05AB) у детей в возрасте <3 лет назначается по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей.

Инъекции канакинумаба прекращаются на время проведения противовирусной терапии. Прием ранее назначенных ГКС перорально следует продолжить. Лечение ацикловиrom проводится в течение 7–10 дней до полного исчезновения герпетических высыпаний.

- Рекомендуется назначение #ганцикловира** (J05AB) в дозе 6 мг/кг/введение внутривенно каждые 12 часов в сочетании с #иммуноглобулином человека нормальным (J06BA)^ж в дозе 400 мг/кг/курс при развитии цитомегаловирусной инфекции и/или Эпштейна-Барр вирусной инфекции в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению иммунокомпрометированных детей [125,126].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: #ганцикловир** (J05AB) у детей в возрасте <12 лет назначается по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей и разрешения локального этического комитета медицинской организации.

*Инъекции канакинумаба прекращаются на время проведения противовирусной терапии. Прием ранее назначенных ГКС перорально следует продолжить. Лечение #ганцикловиром** проводится в течение 14–21 дня.*

Лечение канакинумабом возобновляется не раньше, чем через 1 неделю после полного купирования клинических и лабораторных признаков инфекции и окончания противовирусной терапии.

- Рекомендуется проведение обследования на наличие/отсутствие туберкулеза (очаговая проба с туберкулином, с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении, исследование уровня интерферона-гамма на антигены *Mycobacterium tuberculosis complex* в крови, КТ органов грудной клетки) всем пациентам, получающим канакинумаб в сочетании (или без) с ГКС, не реже 2 раз в год [49].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *при выявлении положительной внутрикожной пробы с туберкулином (папула > 5 мм) и/или повышении уровня интерферона-гамма и/или поражения легких и/или внутригрудных лимфатических узлов канакинумаб отменяется.*

Прием ранее назначенных ГКС перорально следует продолжить. Проводится консультация фтизиатра.

*Проводятся бронхоскопия, определение ДНК *Mycobacterium tuberculosis complex* (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. bovis BCG*) с дифференциацией вида в мокроте.*

При развитии обострения CAPS назначаются ГКС перорально. Вопрос о возобновлении терапии канакинумабом решается после окончания специфической химиотерапии и консультации фтизиатра.

При выявлении туберкулезной инфекции без очага проводится специфическая противотуберкулезная химиотерапия в течение 3-х мес. (назначение фтизиатра).

Лечение канакинумабом продолжается под контролем врача-ревматолога, общего (клинического) и биохимического общетерапевтического анализов крови; вопрос о продолжении терапии ГИБП решается в индивидуальном порядке.

- Рекомендуется определение антител к сальмонелле кишечной (*Salmonella enterica*) в крови; определение антител классов М, G (IgM, IgG) к иерсинии псевдотуберкулеза (*Yersinia pseudotuberculosis*) в крови для выявления

инфицированности бактериями кишечной группы, развившейся в условиях лечения канакинумабом в сочетании (или без) с ГКС [127].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется проведение этиотропной терапии при выявлении антител классов А и М в диагностическом титре, а также антител класса G в высоком титре к иерсинии псевдотуберкулеза (*Yersinia pseudotuberculosis*), к сероварам иерсинии энтероколитика (*Yersinia enterocolitica*), к сальмонелле кишечной (*Salmonella enterica*) в крови всем пациентам, получающим канакинумаб в сочетании (или без) с ГКС в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению кишечной инфекции у детей [127].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: введение канакинумаба прекращается на весь период лечения антибиотиками. Прием ранее назначенных ГКС перорально следует продолжить.

Лечение канакинумабом возобновляется не раньше, чем через 1 неделю после снижения лабораторных маркеров инфекции и окончания антибактериальной терапии.

- Рекомендуется определение антител классов А, М, G (IgA, IgM, IgG) к хламидии птичьей (*Chlamydia psittaci*) в крови; определение антител класса М (IgM) к хламидии трахоматис (*Chlamydia trachomatis*) в крови; определение антител класса G (IgG) к хламидии трахоматис (*Chlamydia trachomatis*) в крови; определение антител классов М, G (IgM, IgG) к микоплазме пневмонии (*Mycoplasma pneumoniae*) в крови, всем пациентам с целью выявления инфицированности микоплазмами и хламидиями, развившейся в условиях лечения канакинумабом в сочетании (или без) с ГКС [51,128].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется проведение этиотропной терапии при выявлении антител классов А и М в диагностическом титре, а также антител класса G в высоком титре к микоплазме пневмонии (*Mycoplasma pneumoniae*), к хламидии трахоматис (*Chlamydia trachomatis*), к хламидии птичьей (*C. psittaci*) в крови

всем пациентам, получающим канакинумаб в сочетании (или без) с ГКС, в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению микоплазменной и хламидийной инфекции у детей [51,128].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: введение канакинумаба прекращается на весь период лечения антибиотиками. Прием ранее назначенных ГКС перорально следует продолжить.

Лечение канакинумабом возобновляется не раньше, чем через 1 неделю после снижения лабораторных маркеров инфекции и окончания антибактериальной терапии.

- Рекомендуется проведение микробиологического (культурального) исследования слизи с миндалин и задней стенки глотки всем пациентам с целью выявления контаминации носоглотки патогенными или условно патогенными микроорганизмами, развившейся в условиях лечения канакинумабом в сочетании (или без) с ГКС [12,13,22,42,51,128].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: при выявлении контаминации носоглотки патогенными и/или условно патогенными микроорганизмами проводится консультация оториноларинголога для решения вопроса о санации.

При отсутствии клинических проявлений терапия канакинумабом с сочетанием (или без) с ГКС не прекращается.

При наличии воспалительных изменений в носоглотке проводится антибактериальная терапия. инъекции канакинумаба прекращаются на время проведения противовирусной терапии. Прием ранее назначенных ГКС перорально следует продолжить. Лечение канакинумабом возобновляется не раньше, чем через 1 неделю после полного купирования клинических и лабораторных признаков инфекции и окончания противовирусной терапии.

- Рекомендуется проведение общего (клинического) анализа мочи с целью контроля состояния функции почек [12,13,22,40,41].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: наличие протеинурии >500 мг/сут может свидетельствовать о развитии вторичного амилоидоза почек.

- Рекомендуется проведение комплекса исследований функции почек и комплекса исследований для диагностики и оценки степени тяжести почечной недостаточности пациентам с клиническими/лабораторными признаками нефротического синдрома и/или почечной недостаточности, и/или длительностью заболевания более 5 лет, и/или при наличии протеинурии >500 мг в сутки с целью определения степени поражения почек [12,13,17–19,21,22].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется проведение биопсии почки с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) и патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) препарата пациентам с клиническими/лабораторными/УЗ признаками поражения почек и/или почечной недостаточностью, и/или при наличии протеинурии >500 мг в сутки с целью выявления/исключения амилоидоза почек [12,13,17,20,22,30,72].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется регистрация ЭКГ с целью контроля состояния функции сердца [12,13,22].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: проводится всем пациентам. У пациентов с ремиссией CAPS патологические изменения по данным ЭКГ не выявляются.

- Рекомендуется проведение холтеровского мониторирования сердечного ритма с целью выявления аритмии [87].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: проводится пациентам с аритмией, патологическими изменениями по данным электрокардиографии.

- Рекомендуется проведение суточного мониторинга артериального давления пациентам с артериальной гипертензией с целью выявления отклонений артериального давления от нормы и разработки стратегии гипотензивной терапии [86].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется проведение комплексного УЗИ внутренних органов с целью выявления/исключения патологических изменений [12,13,22,42].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: проводится всем пациентам. Включает УЗИ органов брюшной полости, почек. При обследовании могут выявляться: незначительное увеличение печени, дискинезия желчевыводящих путей, реактивные изменения в поджелудочной железе, утолщение стенок желчного пузыря, утолщение стенок желудка, кишечника. Все изменения могут быть связаны с нежелательными явлениями лекарственных препаратов.

При развитии амилоидоза – выявляются УЗ-признаки отложения амилоида в почках (большая сальная почка, обеднение почечного кровотока, амилоидная сморщенная почка).

- Рекомендуется проведение ЭхоКГ с целью контроля функции сердца, выявления поражения миокарда, перикарда, эндокарда [4,6,12,13,22,42].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: проводится всем пациентам. У пациентов с ремиссией ССЛ патологические изменения по данным ЭхоКГ не выявляются.

При длительном течении заболевания возможно развитие диастолической дисфункции, признаков легочной гипертензии.

- Рекомендуется проведение ЭГДС с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям с определением *Helicobacter pylori* всем пациентам с диспепсическими явлениями, пациентам, получающих НПВП и/или ГКС, и/или канакинумаб, а также с целью контроля эффективности ранее проводившейся терапии по поводу воспалительных гастропатий [56,62–64].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется назначение препаратов для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (A02B)** при выявлении рефлюксной болезни и/или воспалительной гастропатии, эрозивных и/или язвенных процессов в пищеводе и/или желудке, и/или 12-перстной кишки по данным ЭГДС в соответствии с клиническими рекомендации по лечению воспалительной гастропатии и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей в соответствии с международными рекомендациями [56,62–64].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: *на время проведения противовоспалительной терапии лечение канакинумабом и прием ранее назначенных ГКС следует продолжить.*

- Рекомендуется проведение эрадикационной терапии при воспалительной гастропатии, эрозивных и/или язвенных процессах в желудке и/или 12-перстной кишке, ассоциированных с *Helicobacter pylori*, в соответствии с клиническими рекомендациями [64].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: *назначаются ингибиторы протонного насоса** (A02BC), антибактериальные препараты системного действия** (J01), висмута трикалия дицитрат**.*

Эрадикационная терапия вне возрастных показаний назначается по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей, детей в возрасте ≥ 15 лет.

На время проведения эрадикационной терапии следует пропустить введение канакинумаба, прием ранее назначенных ГКС следует продолжить. Возобновление лечения канакинумабом проводится после окончания эрадикационной терапии.

- Рекомендуется проведение колоноскопии с биопсией с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) и патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного)

препарата пациентам с абдоминальным синдромом с целью выявления/исключения осложнений CAPS и сопутствующих заболеваний кишечника [56,62–64].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *проводится при появлении нетипичной для ССЛ кишечной симптоматики (затяжная диарея, боли в животе, примесь крови и гноя в кале) для исключения ВЗК, а также длительности заболевания более 5 лет и/или при наличии протеинурии >500 мг в сутки.*

- Рекомендуется проведение МРТ пораженных суставов пациентам с хроническим артритом с целью контроля эффективности терапии с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям [12,13,22,29,58–61].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется проведение КТ органов грудной полости всем пациентам с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям с целью исключения пневмонии, туберкулеза [49,52].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *при лечении канакинумабом особенно в сочетании с ГКС, может развиваться пневмония (интерстициальная, очаговая, долевая, полисегментарная).*

Интерстициальную пневмонию следует заподозрить при появлении субфебрильной/фебрильной лихорадки, сухого кашля/кашля с незначительным количеством мокроты/ одышки, крепитаций/ослабления дыхания при аускультации.

Для пневмонии, развивающейся в условиях лечения ГИБП, характерны субфебрильная лихорадка или ее полное отсутствие, скудная клиническая картина, отсутствие повышения острофазовых показателей воспаления: СОЭ, числа лейкоцитов крови, уровня СРБ сыворотки крови.

*Очаговую пневмонию следует заподозрить при появлении сухого/влажного кашля/подкашливания. При выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным КТ органов грудной клетки проводится определение антител класса М, G к *Pneumocystis jirovecii* в крови, ДНК *Pneumocystis jirovecii* в мокроте, эндотрахеальном аспирате, с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение), определением ДНК *Pneumocystis jirovecii* в бронхоальвеолярной лаважной жидкости методом ПЦР, количественное исследование, микробиологическое (культуральное) исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости на цисты пневмоцист (*Pneumocystis carinii*), определение ДНК *Mycoplasma pneumoniae* в бронхоальвеолярной лаважной жидкости методом ПЦР, определение ДНК *Pneumocystis jirovecii* в мокроте, эндотрахеальном аспирате, бронхоальвеолярной лаважной жидкости методом ПЦР; определение ДНК вирусов Эпштейна-Барр (*Epstein-Barr virus*), цитомегаловируса (*Cytomegalovirus*), вируса простого герпеса 1 и 2 типов (*Herpes simplex virus types 1, 2*) методом ПЦР в периферической крови (количественное исследование), слюне и моче, в бронхоальвеолярной лаважной жидкости. Исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости на грибы (дрожжевые и мицелиальные), микробиологическое (культуральное) исследование лаважной жидкости на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы; определение антител к грибам рода аспергиллы (*Aspergillus*) в крови.*

- Рекомендуется до выявления этиологического фактора интерстициальной пневмонии назначение эмпирической антибактериальной терапии с целью предотвращения прогрессирования поражения легких в соответствии с международными рекомендациями по лечению пневмонии у иммунокомпрометированных детей [129].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: назначаются #ко-тримоксазол** (JO1EE) в комбинации с антибактериальными препаратами системного действия** (JO1), влияющие на грамположительную, грамотрицательную и анаэробную флору (комбинации пенициллинов, включая комбинации с ингибиторами бета-лактамаз (JO1CR); цефалоспорины 4-го поколения** (JO1DE); карбапенемы** (JO1DH), другие

*антибактериальные препараты** (JO1X) в сочетании с противогрибковыми препаратами системного действия** (JO2A).*

*Антибактериальные препараты системного действия** (JO1) вне возрастных показаний назначаются по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей и детей в возрасте старше 15 лет.*

Введение канакинумаба прекращается на время проведения антибактериальной терапии. Прием ранее назначенных ГКС перорально следует продолжить. При появлении признаков дыхательной недостаточности пациент переводится в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Лечение канакинумабом возобновляется не раньше, чем через 1 неделю после полного купирования пневмонии по данным лабораторных исследований, контрольной КТ органов грудной клетки с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям и окончания антибактериальной терапии назначение/коррекция терапии проводится после купирования клинических рентгенологических и лабораторных признаков интерстициальной пневмонии.

- При развитии пневмоцистной пневмонии рекомендуется назначение ГКС внутривенно, #ко-тримоксазола** (JO1EE) в дозе 3,75-5,0 мг/кг/массы тела/введение (по триметоприму) внутривенно каждые 6 часов в соответствии с международными рекомендациями по лечению иммунокомпрометированных детей [107,115,129].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: *ко-тримоксазол** (JO1EE) вне возрастных показаний назначается по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей.*

Введение канакинумаба прекращается на время проведения антибактериальной терапии. Прием ранее назначенных ГКС перорально следует продолжить. При появлении признаков дыхательной недостаточности пациент переводится в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Лечение канакинумабом возобновляется не раньше, чем через 1 неделю после полного купирования пневмонии по данным лабораторных исследований, контрольной КТ органов грудной клетки с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям и окончания

антибактериальной терапии назначение/коррекция терапии проводится после купирования клинических рентгенологических и лабораторных признаков интерстициальной пневмонии.

- Рекомендуется назначение антибактериальных препаратов системного действия (JO1), влияющих на грамположительную, грамотрицательную и анаэробную флору при развитии очаговой или долевой пневмонии, или полисегментарной пневмонии в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению пневмонии у иммунокомпрометированных детей [129].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *назначаются комбинации пенициллинов, включая комбинации с ингибиторами бета-лактомаз (JO1CR); цефалоспорины 4-го поколения (JO1DE); карбапенемы (JO1DH), другие антибактериальные препараты (JO1X) в сочетании с противогрибковыми препаратами системного действия (JO2A).*

*Антибактериальные препараты системного действия** (JO1) вне возрастных показаний назначаются по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей и разрешения локального этического комитета медицинской организации.*

Введение канакинумаба прекращается на время проведения антибактериальной терапии. Прием ранее назначенных ГКС перорально следует продолжить. Лечение канакинумабом возобновляется не раньше, чем через 1 неделю после полного купирования пневмонии по данным лабораторных исследований, контрольной КТ органов грудной клетки с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) и окончания антибактериальной терапии.

- Рекомендуется проведение рентгенографии/КТ суставов с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям пациентам с активным хроническим артритом с целью определения степени костно-хрящевой деструкции [59,60].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *проводится не чаще 1 раза в 12 мес.*

- Рекомендуется рентгенденситометрия всем пациентам, получающим или получавшим ГКС, с целью выявления остеопении/остеопороза в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению вторичного остеопороза у детей [130,131].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется назначение препаратов кальция и витамина D и его аналогов пациентам с остеопенией/остеопорозом в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению вторичного остеопороза у детей [130,131].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется назначение **#бифосфонатов**** (M05BA) в сочетании с препаратами кальция и витамином D и его аналогами (A11CC)** пациентам с остеопорозом в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению вторичного остеопороза у детей [130–132].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *#памидроновая кислота назначается в дозе 1 мг/кг/введение в/в каждые 2 месяца (максимальная доза 90 мг/введение); #алендроновая кислота** в дозе 5 мг в/в каждые 3 месяца; #золедроновая кислота** в дозе 0,025 мг/кг/введение в/в каждые 6 недель – 2 введения, затем в дозе 0,05 мг/кг/введение каждые 3 месяца*

*#Бифосфонаты** (M05BA) назначаются по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей, детей в возрасте ≥ 15 лет.*

- Рекомендуется проведение спинномозговой пункции с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) с микроскопическим исследованием, подсчетом клеток в счетной камере (определение цитоза), исследованием физических свойств спинномозговой жидкости, серологическим исследованием всем пациентам с симптомами поражения ЦНС с целью исключения/подтверждения патологических изменений [12,13,22].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *проводится пациентам с CAPS с проявлениями со стороны ЦНС (головные боли, рецидивирующие менингиты или менингоэнцефалиты и получающим ГИБП для контроля переносимости лечения и выявления его осложнений.*

- Рекомендуется проведение магнитно-резонансной томографии головного мозга с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям пациентам с признаками поражения ЦНС не реже 1 раза в год с целью оценки динамики изменений [12,13,16,22,52,71].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога первичный всем пациентам для выявления очагов хронической инфекции ЛОР органов и решения вопроса об их санации для профилактики инфекционных осложнений в условиях лечения канакинумабом в сочетании (или без) с ГКС; с целью оценки эффективности санации ЛОР органов у пациентов, у которых она проведена [4,6,12,13,22,29,74].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-сурдолога оториноларинголога первичный всем пациентам с целью выявления/исключения тугоухости и оценки степени нарушения слуха [12,15,16,22,74].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-детского стоматолога первичный всем пациентам, получающим канакинумаб в сочетании (или без) с ГКС, с целью определения состояния ротовой полости, решения вопроса о ее санации или оценки ее эффективности [4,6,12,22].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный с обязательной биомикроскопией глаза всем пациентам с целью выявления патологических изменений [12,16,22,75].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: у пациентов с увеитом и его осложнениями, а также с осложненной стероидной катарактой проводится контроль эффективности терапии и решение вопроса о необходимости оперативного лечения.

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача детского кардиолога первичный пациентам с поражением сердца и/или артериальной гипертензией с целью решения вопроса о проведении кардиотропной и/или гипотензивной терапии [4,6,12,22].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-фтизиатра первичный всем пациентам с положительными результатами очаговой пробы с туберкулином и/или повышенным уровнем интерферона-гамма на антигены *Mycobacterium tuberculosis complex* в крови и/или очаговыми, инфильтративными изменениями в легких с целью решения вопроса о проведении химиопрофилактики или противотуберкулезной химиотерапии [49,50].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-детского эндокринолога первичный пациентам с эндокринологической патологией с целью контроля эффективности терапии [133–135].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-диетолога первичный пациентам с дефицитом массы тела, амиотрофией, остеопенией/остеопорозом, конституциональным ожирением и синдромом Кушинга, стероидным диабетом с целью разработки индивидуальной программы диетического

питания и рекомендаций по пищевому поведению в амбулаторных условиях [88,119].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-ортопеда травматолога первичный пациентам с функциональной недостаточностью суставов, нарушением роста костей в длину, подвывихах, болью в спине, а также с целью решения вопроса о проведении реконструктивных операций и протезирования суставов [4,6,12,13,22,29].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-нефролога первичный пациентам с поражением почек с целью решения вопроса о проведении терапии [12,13,17,20,22,30,72].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-нефролога повторный пациентам с поражением почек с целью оценки эффективности проведенной терапии [12,13,17,20,22,30,72].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный пациентам с неврологической симптоматикой, психотическими реакциями с целью решения вопроса о проведении терапии [12,16,22,52,71].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-невролога повторный пациентам с неврологической симптоматикой, психотическими реакциями с целью оценки эффективности проведенной терапии [12,16,22,52,71].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (тестирование, консультация) медицинского психолога первичный всем пациентам с возраста 1 года и их родителям (вне зависимости от возраста ребенка) с целью гармонизации процесса формирования детской личности в условиях тяжелого хронического заболевания и оптимизации детско-родительских отношений; повышения приверженности лечению, сотрудничеству с врачом и медицинским персоналом для достижения ремиссии заболевания; для достижения психологической адаптации в социуме [76,77].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется осмотр (консультация) врача-физиотерапевта первичный пациентам с функциональной недостаточностью с целью разработки программы физиотерапевтических процедур в рамках программы медицинской реабилитации [76,77].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется осмотр (консультация) врача-физиотерапевта повторный пациентам после программы физиотерапевтических процедур в рамках программы медицинской реабилитации с целью оценки ее эффективности [76,77].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача по ЛФК первичный пациентам с функциональной недостаточностью с целью разработки комплекса ЛФК в рамках программы медицинской реабилитации [76,77].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется проведение медицинской реабилитации всем пациентам с функциональной недостаточностью с целью восстановления функциональной способности [76,77].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача по ЛФК повторный всем пациентам с функциональной недостаточностью после окончания программы медицинской реабилитации с целью оценки ее эффективности [76,77].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется проведение оценки эффективности патогенетической терапии по индексу активности аутовоспалительных заболеваний (AIDAI), индексу MWS-DAS через 3 месяца после начала/коррекции терапии и далее каждые 6 месяцев; индекса повреждения (ADDI) – 1 раз в год [3,12,22,100,101].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *проводится всем пациентам в активной и неактивной стадиях болезни. Оцениваются все симптомы заболевания за последний месяц как да или нет (1/0) и их тяжесть (1-минимальная, 2-средняя, 3-выраженная). Более 9 активных проявлений оценивается как активность заболевания.*

Контроль эффективности терапии – см. Приложения Г1-Г3

5.3. Диспансерное наблюдение пациентов с криопирин-ассоциированными периодическими синдромами в амбулаторно-поликлинических условиях

- Рекомендуется диспансерное наблюдение пациентов с CAPS в стадии ремиссии - прием (осмотр, консультация) врача-ревматолога первичный, повторный и диспансерный [4,6,12,13,22,29].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *врач-ревматолог проводит осмотр пациента не реже 1 раза в мес., оценивает его общее состояние, наличие системных проявлений, активность суставного синдрома; анализирует эффективность и безопасность патогенетической терапии по общепринятым опросникам и шкалам (см. Приложения Г1-Г3); анализирует результаты лабораторного и инструментального обследования; проводит с пациентом, его родителями (законными представителями) санитарно-просветительную работу, объясняет необходимость приверженности терапии; проведения психологической и медицинской реабилитации; поясняет какие нежелательные явления могут развиваться при лечении канакинумабом в сочетании (или без) с ГКС; как протекают инфекции в условиях патогенетической терапии; какие действия*

родители должны предпринимать при развитии инфекций и нежелательных явлений противоревматических препаратов; взаимодействует с врачами специалистами, а также с врачом ревматологом ревматологического отделения стационара, в том числе дистанционно.

- Рекомендуется проведение оценки эффективности патогенетической терапии по индексу активности аутовоспалительных заболеваний (AIDAI), индексу MWS-DAS через 3 месяца после начала/коррекции терапии и далее каждые 6 месяцев; индекса повреждения (ADDI) – 1 раз в год [3,12,22,100,101].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *проводится всем пациентам в активной и неактивной стадиях болезни. Оцениваются все симптомы заболевания за последний месяц как да или нет (1/0) и их тяжесть (1-минимальная, 2-средняя, 3-выраженная). Более 9 активных проявлений оценивается как активность заболевания.*

При развитии вторичной неэффективности проводится срочная консультация с врачом-ревматологом стационара (в том числе дистанционная).

Решение о необходимости коррекции терапии, условиях, в которых следует ее проводить, принимает врач-ревматолог стационара, инициировавшего назначение терапии по итогам консультации (в том числе дистанционной).

- Рекомендуется немедленное прекращение введения канакинумаба в случае развития аллергической реакции [29,137].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *аллергическая реакция может возникнуть на любом этапе лечения канакинумабом.*

При развитии выраженной аллергической реакции показана экстренная госпитализация.

Решение о необходимости коррекции терапии условиях, в которых следует ее проводить, принимает врач-ревматолог стационара, инициировавшего назначение терапии по итогам консультации (в том числе дистанционной).

- Рекомендуется назначение антигистаминных препаратов и/или ГКС при развитии аллергической реакции на введение канакинумаба [137,138].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *выбор препарата и путь его введения зависит от тяжести аллергической реакции.*

- Рекомендуется выполнение общего (клинического) анализа крови развернутого всем пациентам не реже 1 раза в 2-4 нед с целью контроля активности заболевания и побочных действий канакинумаба на костный мозг [12,13,22,29].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *при снижении числа тромбоцитов $\leq 150 > 100 \times 10^9/\text{л}$, числа нейтрофилов $< 1,5 \geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ пропустить инъекцию канакинумаба (в течение 7 дней), клинический анализ крови повторить через неделю; возобновить лечение канакинумабом после полного восстановления числа тромбоцитов и/или нейтрофилов крови. При повторном эпизоде снижения числа тромбоцитов и/или нейтрофилов крови решить вопрос о коррекции терапии канакинумабом.*

При снижении числа тромбоцитов $\leq 100 \times 10^9/\text{л}$ и /или числа нейтрофилов $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ введение канакинумаба прекращается до восстановления числа тромбоцитов $\geq 150 \times 10^9/\text{л}$, числа нейтрофилов $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$.

Прием ранее назначенных ГКС перорально следует продолжить. Лечение канакинумабом в той же дозе возобновляется после восстановления показателя (ей) клинического анализа крови. При повторном эпизоде снижения числа нейтрофилов и/или/тромбоцитов крови проводится консультация (в том, числе дистанционно) с врачом ревматологом стационара.

Решение о необходимости коррекции терапии, условиях, в которых следует ее проводить, принимает врач-ревматолог стационара, инициировавшего назначение терапии по итогам консультации (в том числе дистанционной).

- Рекомендуется назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора #филграстима** (ЛО3АА) в дозе 5–10 мкг/кг/сутки подкожно при снижении уровня лейкоцитов с абсолютным числом нейтрофилов $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ [121,122].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *детям в возрасте <1 года #филграстим** (LO3AA) назначается по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей.*

*При развитии нейтропении введение канакинумаба прекращается. Прием ранее назначенных ГКС перорально следует продолжить. Лечение филграстимом** (LO3AA) проводится в течение 3–5 дней (при необходимости — дольше). Лечение канакинумабом возобновляется после восстановления числа нейтрофилов $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$. При повторных эпизодах нейтропении проводится консультация с врачом ревматологом стационара (в том числе дистанционная). Решение о необходимости коррекции терапии условиях, в которых следует ее проводить, принимает врач-ревматолог стационара, инициировавшего назначение терапии по итогам консультации (в том числе дистанционной).*

- Рекомендуется назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора филграстима** (LO3AA) в дозе 5–10 мкг/кг/сутки подкожно в сочетании с антибиотиками широкого спектра действия внутривенно при фебрильной нейтропении (нейтропения, сопровождающаяся лихорадкой) с абсолютным числом нейтрофилов $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ [121,122].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *детям в возрасте <1 года #филграстим** (LO3AA) назначается по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей.*

Инъекция канакинумаба пропускается. Прием ранее назначенных ГКС перорально следует продолжить.

*Лечение филграстимом** (LO3AA) проводится в течение 3–5 дней (при необходимости — дольше). Лечение канакинумабом возобновляется после восстановления числа нейтрофилов $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$.*

При повторных эпизодах фебрильной нейтропении проводится консультация с врачом ревматологом стационара (в том числе дистанционная).

Решение о необходимости коррекции терапии условиях, в которых следует ее проводить, принимает врач-ревматолог стационара, инициировавшего назначение терапии по итогам консультации (в том числе дистанционной).

- Рекомендуется выполнить биохимический анализ крови общетерапевтический всем пациентам не реже 1 раза в 4 нед с целью контроля активности

заболевания, функции печени, почек, поджелудочной железы, электролитного баланса в условиях проведения патогенетической терапии [12,13,22,29].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: определяются уровни общего белка, альбумина, общего билирубина, свободного и связанного билирубина, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, глюкозы, ферритина, триглицеридов, холестерина, калия, натрия, общего кальция в крови; активности ЛДГ, креатинкиназы, АСТ, АЛТ, ГГТ, амилазы, ЩФ крови, железа сыворотки крови.

При повышении сывороточного уровня АЛТ, АСТ выше верхней границы нормы \geq в 1,5 раза, повышении уровня билирубина и/или креатинина, и/или мочевины, и/или мочевой кислоты и/или калия и/или, другого (их) биохимического (их) показателя (ей) инъекция канакинумаба пропускается. Прием ранее назначенных ГКС перорально следует продолжить.

Лечение канакинумабом возобновляется в той же дозе после восстановления показателя (ей) биохимического анализа крови.

При повторном эпизоде повышения биохимического (их) показателя (ей) проводится консультация (в том, числе дистанционно) с врачом-ревматологом стационара.

Решение о необходимости коррекции терапии, условиях, в которых следует ее проводить, принимает врач-ревматолог стационара, инициировавшего назначение терапии по итогам консультации (в том числе дистанционной).

При повышении уровня ферритина крови ≥ 684 нг/мл, триглицеридов, активности АЛТ, АСТ, ЛДГ в сочетании с двухростковой цитопенией крови необходимо заподозрить развитие гемофагоцитарного синдрома и срочно направить ребенка на госпитализацию в ревматологическое отделение стационара.

- Рекомендуется проявлять настороженность в отношении возможного развития инфекционных заболеваний у пациентов, получающих канакинумаб в сочетании (или без) с ГКС [12,13,22,29].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: терапия канакинумабом прекращается. Прием ранее назначенных ГКС перорально следует продолжить. Проводится консультация (в

том числе дистанционная) с врачом-ревматологом стационара для решения вопроса о дальнейшей терапевтической тактике.

При развитии вторичной неэффективности проводится срочная консультация с врачом-ревматологом стационара (в том числе дистанционная).

Решение о необходимости коррекции терапии, условиях, в которых следует ее проводить, принимает врач-ревматолог стационара, инициировавшего назначение терапии по итогам консультации (в том числе дистанционной).

- Рекомендуется проведение вакцинации детей только в период ремиссии заболевания, при ее сохранении не менее 6 месяцев, по индивидуальному графику, исключая живые вакцины [12,13,22,29,98,139].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется проведение контроля переносимости *канакинумаба* всем пациентам с целью предотвращения развития тяжелых токсических осложнений, своевременной отмены препарата [137,138].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *непереносимость канакинумаба может развиваться на любом этапе лечения. При развитии непереносимости вне зависимости от степени выраженности, канакинумаб отменяется. Прием ранее назначенных ГКС перорально следует продолжить.*

Проводится срочная консультация с врачом-ревматологом стационара (в том числе дистанционная).

Решение о необходимости коррекции терапии условиях, в которых следует ее проводить, принимает врач-ревматолог стационара, инициировавшего назначение терапии по итогам консультации (в том числе дистанционной).

- Рекомендуется экстренная госпитализация в стационар при подозрении/развитии пневмонии [12,13,22,29,107,108,115].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *интерстициальная пневмония может развиваться на фоне применения канакинумаба***

Пневмонию следует заподозрить при появлении субфебрильной/фебрильной лихорадки, сухого/влажного кашля/подкашливания и/или появлении субфебрильной/фебрильной лихорадки, не связанной с обострением основного заболевания, и/или одышки/затруднении дыхания, и/или крепитаций/ослабления дыхания при аускультации.

При подозрении/развитии пневмонии введение канакинумаба прекращается. Прием ранее назначенных ГКС перорально следует продолжить.

Ребенок срочно госпитализируется в ревматологическое отделение стационара для диагностики и лечения (см. выше).

Решение о необходимости коррекции терапии, условиях, в которых следует ее проводить, принимает врач-ревматолог стационара, инициировавшего назначение терапии по итогам консультации (в том числе дистанционной).

- Рекомендуется при развитии локальной герпетической инфекции назначение #ацикловира** (J05AB) в дозе 20 мг/кг/сутки перорально в 4 приема (5 мг/кг/прием) в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению иммунокомпromетированных детей [107,115,124,140].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *детям в возрасте <3 лет #ацикловир** (J05AB) назначается по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей.*

Лечение канакинумабом прекращается на время проведения противовирусной терапии. Прием ранее назначенных ГКС перорально следует продолжить.

Лечение противовирусными препаратами проводится до полного купирования вирусной инфекции и окончания противовирусной терапии.

Лечение ацикловиром проводится в течение 7–10 дней до полного исчезновения герпетических высыпаний.

Лечение канакинумабом возобновляется после полного купирования клинических и лабораторных признаков инфекции и окончания противовирусной терапии.

При подозрении/развитии генерализации герпетической и/или цитомегаловирусной и/или Эпштейна-Барр вирусной инфекции, а также при развитии Herpes zoster проводится консультация с врачом ревматологом стационара (в том числе дистанционно) ребенок экстренно госпитализируется в стационар.

- Рекомендуется определение уровня иммуноглобулинов крови, СРБ в сыворотке крови проводится всем пациентам не реже 1 раз в 3 мес. с целью контроля активности заболевания, иммунодефицитного состояния, развивающегося в условиях лечения канакинумабом в сочетании (или без) с ГКС [12,13,22,33,40,42,138].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *при снижении уровня иммуноглобулинов крови ребенок госпитализируется в ревматологическое отделение стационара для проведения заместительной терапии иммуноглобулином человека нормальным.*

Уровень СРБ в сыворотке крови повышается при развитии инфекционного осложнения и обострения основного заболевания. В этом случае ребенок срочно госпитализируется в ревматологический стационар для проведения диагностики и лечения.

Решение о необходимости коррекции терапии в условиях, в которых следует ее проводить, принимает врач-ревматолог стационара, инициировавшего назначение терапии по итогам консультации (в том числе дистанционной).

- Рекомендуется проведение очаговой пробы с туберкулином (реакция Манту, тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении) всем пациентам не реже 1 раза в 6 мес. (по показаниям – чаще) для исключения инфицированности микобактериями туберкулеза на фоне противоревматической терапии [49,50].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется проведение общего (клинического) анализа мочи всем пациентам не реже 1 раза в мес. с целью контроля состояния функции почек [12,13,22,40,41].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии:

Появление протеинурии >500 мг в сутки может свидетельствовать о развитии амилоидоза.

Решение о необходимости коррекции терапии условиях, в которых следует ее проводить, принимает врач-ревматолог стационара, инициировавшего назначение терапии по итогам консультации (в том числе дистанционной).

- Рекомендуется проведение регистрация ЭКГ всем пациентам не реже 1 раза в 3 мес. в рамках диспансерного наблюдения с целью контроля за состоянием сердечно-сосудистой системы [12,13,22].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется проведение УЗИ брюшной полости, сердца, почек всем пациентам не реже 1 раза в 6 мес. в рамках диспансерного наблюдения с целью контроля активности болезни и нежелательных явлений патогенетической терапии [12,13,22].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога первичный всем пациентам в течение 2-х недель после выписки из стационара для выявления очагов хронической инфекции ЛОР органов и решения вопроса об их санации, а также с целью диагностики острой инфекции ЛОР органов, развившейся в условиях патогенетической терапии [4,6,12,13,22,29,74].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога повторный пациентам, которым необходима санация очагов хронической инфекции и лечение острой инфекции ЛОР органов, с целью профилактики инфекционных осложнений в условиях патогенетической терапии [4,6,12,13,22,29,74].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога диспансерный всем пациентам с ССЛ не реже 1 раза в 3 месяца в рамках диспансерного наблюдения для контроля за состоянием ЛОР органов с целью раннего выявления патологии, и ее лечения для профилактики развития

инфекционных осложнений в условиях патогенетической терапии [4,6,12,13,22,29,74].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-детского кардиолога первичный в течение 2-х недель после выписки из стационара пациентам с нарушением сердечной деятельности и/или артериальной гипертензией с целью разработки индивидуальной программы кардиотропной и/или гипотензивной терапии на основе рекомендаций врача-детского кардиолога стационара [4,6,12,22].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-детского кардиолога с целью контроля эффективности лечения и при необходимости его коррекция [4,6,12,22].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-детского кардиолога диспансерный пациентам с нарушением сердечной деятельности и/или артериальной гипертензией с целью контроля эффективности индивидуальной программы кардиотропной и/или гипотензивной терапии на основе рекомендаций врача - детского кардиолога стационара [4,6,12,22].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-детского стоматолога первичный всем пациентам в течение 1 мес. после выписки из стационара с целью выявления очагов хронической инфекции ротовой полости и решения вопроса об их санации, а также для диагностики острой инфекции ротовой полости, развившейся в условиях патогенетической терапии [4,6,12,22].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-детского стоматолога повторный пациентам, которым необходима санация очагов хронической инфекции и лечение острой инфекции ротовой полости, с целью профилактики инфекционных осложнений в условиях патогенетической терапии [4,6,12,22].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-детского стоматолога диспансерный всем пациентам не реже 1 раза в 3 месяца в рамках диспансерного наблюдения с целью контроля за состоянием ротовой полости, с целью раннего выявления патологии, и ее лечения для профилактики развития инфекционных осложнений в условиях патогенетической терапии [4,6,12,22].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный с обязательной биомикроскопией глаза всем пациентам с выявленной патологией органа зрения в течение 1 мес. после выписки из стационара и с целью разработки индивидуальной программы лечения на основе рекомендаций врача офтальмолога стационара [12,16,22,75].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога повторный с обязательной биомикроскопией глаза всем пациентам с патологией органа зрения по индивидуальным показаниям с целью контроля эффективности лечения и при необходимости его коррекции [12,16,22,75].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога диспансерный с обязательной биомикроскопией глаза всем пациентам не реже 1 раза в 6 мес. в рамках диспансерного наблюдения с целью контроля за состоянием органа зрения [12,16,22,75].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-нефролога первичный пациентам с поражением почек с целью решения вопроса о проведении терапии [12,13,17,20,22,30,72].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-нефролога повторный пациентам с поражением почек с целью оценки эффективности проведенной терапии [12,13,17,20,22,30,72].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача – нефролога диспансерный в рамках диспансерного наблюдения за пациентами с поражением почек не реже 1 раза в 1 месяца с целью оценки эффективности проводимой терапии [12,13,17,20,22,30,72].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-диетолога первичный в течение 2-х недель после выписки из стационара пациентам с дефицитом массы тела, амиотрофией, остеопенией/остеопорозом, конституциональным ожирением и синдромом Кушинга, стероидным диабетом, амилоидозом/ХПН с целью разработки индивидуальной программы диетического питания [88,119].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-диетолога повторный всем пациентам с дефицитом массы тела, амиотрофией, остеопенией\остеопорозом, конституциональным ожирением и синдромом Кушинга, стероидным диабетом, амилоидозом/ХПН с целью контроля/коррекции индивидуальной программы диетического питания [88,119].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-фтизиатра первичный пациентам с положительными результатами очаговой пробы с туберкулином и/или и/или очаговыми, инфильтративными изменениями в легких с целью решения вопроса о проведении химиопрофилактики или противотуберкулезной химиотерапии [49,50].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *решение о необходимости коррекции терапии условиях, в которых следует ее проводить, принимает врач-ревматолог стационара, инициировавшего назначение терапии по итогам консультации (в том числе дистанционной).*

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-детского эндокринолога первичный в течение 2-х недель после выписки из стационара всем пациентам, с эндокринологической патологией с целью назначения индивидуальной программы, рекомендованной врачом – детским эндокринологом стационара [12,13,22,133–135].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-детского эндокринолога диспансерный всем пациентам, с эндокринологической патологией с целью контроля/коррекции индивидуальной программы, рекомендованной врачом – детским эндокринологом стационара [12,13,22,133–135].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-ортопеда травматолога первичный в течение 2-х недель после выписки из стационара пациентам с функциональной недостаточностью суставов, нарушением роста костей в длину, подвывихах, болью в спине после выписки из стационара с целью решения вопроса о необходимости ортопедической коррекции [4,6,12,13,22,29].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-ортопеда травматолога повторный с целью контроля эффективности/коррекции ортопедической коррекции [4,6,12,13,22,29].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-ортопеда травматолога диспансерный всем пациентам с функциональной недостаточностью не реже 1 раза в 3 мес. в рамках диспансерного наблюдения с целью выявления функциональных нарушений и контроля проведения ортопедической коррекции [4,6,12,13,22,29].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (тестирование, консультация) медицинского психолога первичный в течение 2-х недель после выписки из стационара всем пациентам старше 1 года и всем родителям (вне зависимости от возраста ребенка) для разработки программы психологической реабилитации для пациента и его родителей [76,77].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (тестирование, консультация) медицинского психолога повторный всем пациентам старше 1 года и всем родителям (вне зависимости от возраста ребенка) после завершения программы психологической реабилитации для оценки ее эффективности [76,77].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (тестирование, консультация) медицинского психолога диспансерный всем пациентам старше 1 года и всем родителям (вне зависимости от возраста ребенка) не реже 1 раза в 3 мес. в рамках диспансерного наблюдения тестирования психологического состояния пациентов и их родителей [76,77].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-физиотерапевта первичный в течение 2-х недель после выписки из стационара пациентам с нарушением функции суставов для разработки программы физиотерапевтических процедур в рамках программы медицинской реабилитации [76,77].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача по ЛФК первичный в течение 2-х недель после выписки из стационара всем пациентам с функциональной недостаточностью с целью разработки программы медицинской реабилитации на основе рекомендаций врача по ЛФК стационара [76,77].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется проведение программы медицинской реабилитации всем пациентам с функциональной недостаточностью [76,77].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-физиотерапевта повторный всем пациентам с функциональной недостаточностью с целью контроля эффективности программы медицинской реабилитации [76,77].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача по ЛФК повторный всем пациентам с функциональной недостаточностью с целью контроля эффективности программы медицинской реабилитации [76,77].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача по ЛФК диспансерный всем пациентам с функциональной недостаточностью с целью контроля эффективности/коррекции программы медицинской реабилитации [76,77].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *проводится не реже 1 раз в 3 мес. в рамках диспансерного наблюдения.*

- Рекомендуется плановая госпитализация в ревматологическое отделение стационара, инициировавшего назначение канакинумаба, всех пациентов с целью контроля эффективности и безопасности терапии [4,6,12,13,22,29].

Комментарии: *плановый контроль эффективности проводится через 3 и 6 мес. после назначения терапии и далее каждые 6 мес. для контроля эффективности и безопасности патогенетической терапии.*

Контроль эффективности см. Приложение Г1-Г3

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется внеплановая госпитализация в ревматологическое отделение стационара, инициировавшего назначение канакинумаба с целью обследования и коррекции терапии на любом этапе лечения при развитии обострения/осложнений CAPS сопутствующих заболеваний, осложнений/побочных эффектов/стойкой непереносимости канакинумаба [4,6,12,13,22,29].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

5.4. Онконастороженность у пациентов с криопирин-ассоциированными периодическими синдромами условиях лечения канакинумабом в сочетании (или без) ГКС

Учитывая, что одним из нежелательных эффектов терапии ГИБП могут быть онкологические/онкогематологические/лимфопролиферативные заболевания, необходимо помнить об онконастороженности на любом этапе обследования/лечения (в стационаре и условиях диспансерного наблюдения).

При подозрении на онкологическое/ онкогематологическое/ лимфопролиферативное заболевание следует немедленно отменить канакинумаб и госпитализировать пациента для проведения соответствующего обследования.

- Рекомендуется получение цитологического препарата костного мозга с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) путем пункции и гистологического препарата костного мозга с цитологическим исследованием мазка костного мозга (миелограмма), патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов пациентам, получающим канакинумаб, с нетипичным течением болезни с целью исключения онкологических/онкогематологических/ лимфопролиферативных заболеваний/метастатического поражения костного мозга [67,68].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется проведение биопсии лимфатического узла (периферического, по показаниям — внутрибрюшного, внутригрудного) с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) с цитологическим исследованием препарата тканей лимфоузла и патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала лимфоузла пациентам с выраженным увеличением размеров периферических и/или внутригрудных, и/или внутрибрюшных лимфатических узлов, получающим канакинумаб с нетипичным течением болезни с целью исключения онкологических/онкогематологических/лимфопролиферативных заболеваний/метастатического поражения лимфатического узла [67,68].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется проведение МРТ головного мозга, органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза с внутривенным контрастированием с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям пациентам получающим, канакинумаб с нетипичным течением болезни с целью исключения

онкологических/онкогематологических/ лимфопролиферативных заболеваний [67,68].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется проведение КТ органов грудной полости с внутривенным контрастированием с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям пациентам получающим, канакинумаб с нетипичным течением болезни с целью исключения метастазов в легких/поражения органов средостения при онкологических/онкогематологических/ лимфопролиферативных заболеваниях [67,68].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется проведение МРТ костной ткани и суставов с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям с внутривенным контрастированием пациентам получающим, канакинумаб, с нетипичным течением болезни с целью исключения онкологических/онкогематологических заболеваний [67,68].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется проведение КТ костей и пораженных суставов с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям с внутривенным контрастированием пациентам получающим, канакинумаб, с очагами деструкции в костях, нетипичных для CAPS с целью исключения онкологических/онкогематологических заболеваний [67,68].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется проведение ПЭТ, совмещенной с КТ с туморотропными РФП с контрастированием, при необходимости, ПЭТ всего тела с туморотропными РФП с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям пациентам, получающим канакинумаб, с выраженной артралгией, миалгией, оссалгией, деструктивными изменениями в костях, инфильтратами в подкожно-жировой

клетчатке, очагами в паренхиматозных органах, головном мозге, спинном мозге с целью исключения онкологических/онкогематологических/лимфопролиферативных заболеваний [67,68].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется проведение скинтиграфии полипозиционной костей с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям пациентам, получающим канакинумаб, с очагами деструкции в костях, нетипичными для CAPS. с целью исключения злокачественных новообразований/метастатического поражения костей [67,68].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется проведение трепанобиопсии костей таза под контролем КТ с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) с патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов; цитологическим исследованием отпечатков трепанобиоптата костного мозга; иммуноцитохимическим исследованием отпечатков трепанобиоптата костного мозга; иммунофенотипированием гемопоэтических клеток-предшественниц в костном мозге пациентам, получающим канакинумаб, с нетипичным течением болезни с целью исключения гемобластозов/ лимфопролиферативных заболеваний/метастатического поражения костного мозга [67,68].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется проведение биопсии кости с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) с патологоанатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала кости пациентам получающим, канакинумаб, с очагами деструкции в костях, не типичными для CAPS, с целью исключения злокачественных новообразований/метастатического поражения костей [67,68].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача онколога-гематолога детского первичный пациентам, у которых по результатам обследования заподозрено/выявлено онкологическое/онкогематологическое/лимфопролиферативное заболевание, либо метастатическое поражение с целью решения вопроса о переводе ребенка в профильное учреждение для дальнейшего обследования и лечения [67,68].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

6. Организация оказания медицинской помощи

6.1. Показания к госпитализации и выписке пациентов.

Пациент с установленным диагнозом CAPS при развитии обострения/осложнений болезни, сопутствующих заболеваний, осложнений/побочных эффектов/стойкой непереносимости канакинумаба должен быть в неотложном порядке госпитализирован в ревматологическое отделение стационара, инициировавшего назначение патогенетической терапии, для обследования и коррекции терапии на любом этапе лечения.

6.1.1. Подозрение на криопирин-ассоциированные периодические синдромы

а) Показания к госпитализации

Для проведения диагностики, в том числе дифференциальной, и назначения патогенетической терапии всем пациентам в условиях ревматологического отделения стационара.

б) Показания к выписке

- Завершение обследования.
- Назначение патогенетической терапии.
- Отсутствие побочных эффектов, непереносимости лекарственных препаратов.
- Стабилизация состояния на фоне лекарственной терапии: купирование лихорадки, других системных проявлений, снижение активности суставного синдрома.
- Выраженная тенденция к нормализации/нормализация лабораторных показателей активности.

6.1.2. Установленный диагноз криопирин-ассоциированного периодического синдрома, активная стадия.

а) Показания к госпитализации

Для проведения обследования и коррекция терапии при ее неэффективности всем пациентам ревматологического отделения стационара.

б) Показания к выписке

- Завершение обследования.
- Назначение/коррекция патогенетической терапии.
- Отсутствие побочных эффектов, непереносимости лекарственных препаратов.
- Стабилизация состояния на фоне лекарственной терапии: купирование лихорадки, других системных проявлений, снижение активности суставного синдрома.
- Выраженная тенденция к нормализации/нормализация лабораторных показателей активности CAPS.

6.1.3. Установленный диагноз криопирин-ассоциированный периодический синдром с активным гемофагоцитарным синдромом

а) Показания к госпитализации

Для проведения диагностики, в том числе дифференциальная, и назначения терапии всем пациентам в условиях ревматологического отделения стационара.

б) Показания к выписке

- Завершение обследования.
- Назначение патогенетической терапии ГФС.
- Отсутствие побочных эффектов, непереносимости лекарственных препаратов.
- Купирование клинических и лабораторных признаков ГФС.
- Отсутствие клинических и лабораторных признаков активности CAPS.

6.1.4. Установленный диагноз криопирин-ассоциированного периодического синдрома в стадии ремиссии

а) Показания к госпитализации

Для контроля эффективности и безопасности патогенетической терапии в условиях ревматологического отделения стационара через 3 мес. после назначения терапии; через 6 мес. после назначения терапии; далее – каждые 6–12 мес.

б) Показания к выписке

- Завершение обследования.
- Отсутствие побочных эффектов, непереносимости лекарственных препаратов.

Ассоциация детских ревматологов. Проект клинических рекомендаций.

- Отсутствие признаков активности CAPS.
- Отсутствие клинических и лабораторных признаков ГФС.

6.2. Нормативно-правовые документы, в соответствии с которыми оказывается медицинская помощь детям с криопирин-ассоциированными периодическими синдромами

Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 07 октября 2015 г. №700н «О номенклатуре специальностей специалистов, имеющих высшее медицинское и фармацевтическое образование» (зарегистрировано в Министерстве юстиции Российской Федерации 12.11.2015 №39696). Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 8 октября 2015 года № 707н «Об утверждении Квалификационных требований к медицинским и фармацевтическим работникам с высшим образованием по направлению подготовки «Здравоохранение и медицинские науки» Зарегистрировано в Министерстве юстиции Российской Федерации 23 октября 2015 года, регистрационный № 39438.

Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 25 октября 2012 года N 441н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи детям по профилю "ревматология" (с изменениями на 21 февраля 2020 года).

Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. № 917н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с врожденными и (или) наследственными заболеваниями». Зарегистрировано в Минюсте РФ 21 декабря 2012 г. Регистрационный № 26301.

Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 23 октября 2019 года № 878н «Об утверждении Порядка организации медицинской реабилитации детей», Зарегистрировано в Министерстве юстиции Российской Федерации 23 декабря 2019 года, регистрационный № 56954.

Постановление Правительства от 26 апреля 2012 г. №403 «О порядке ведения федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента».

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Рекомендуется направлять детей в бюро медико-социальной экспертизы для оформления статуса «ребенок-инвалид» [29].

Диагноз при направлении на МСЭ устанавливается в соответствии с рекомендациями (см. пункт 1.5).

Присвоение статуса «ребенок инвалид» детям проводится в соответствии со следующими нормативно-правовыми документами:

Постановлением Правительства РФ от 20.02.2016 № 95 «О порядке и условиях признания лица инвалидом» (в ред. Постановлений Правительства РФ от 07.04.2008 № 247, от 30.12.2009 № 1121, от 06.02.2012 № 89, от 16.04.2012 № 318, от 04.09.2012 № 882, от 06.08.2015 № 805, от 10.08.2016 № 772, от 24.01.2018 № 60, от 29.03.2018 № 339, от 21.06.2018 № 709, от 22.03.2019 № 304, от 16.05.2019 № 607, от 04.06.2019 № 715, от 27.06.2019 № 823, от 14.11.2019 № 1454).

Приказом Министерства труда и социального развития РФ от 27 августа 2019 г. № 585н «О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы»

В соответствии с подпунктом 5.2.105 Положения о Министерстве труда и социальной защиты Российской Федерации, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 19 июня 2012 г. № 610 (Собрание законодательства Российской Федерации, 2012, № 26, ст. 3528; 2013, № 22, ст. 2809; № 36, ст. 4578; № 37, ст. 4703; № 45, ст. 5822; № 46, ст. 5952; 2014, № 21, ст. 2710; № 26, ст. 3577; № 29, ст. 4160; № 32, ст. 4499; № 36, ст. 4868; 2015, № 2, ст. 491; № 6, ст. 963; № 16, ст. 2384; 2016, № 2, ст. 325; № 4, ст. 534; № 23, ст. 3322; № 28, ст. 4741; № 29, ст. 4812; № 43, ст. 6038; № 47, ст. 6659; 2017, № 1, ст. 187; № 7, ст. 1093; № 17, ст. 2581; № 22, ст. 3149; № 28, ст. 4167; 2018, № 10, ст. 1494; № 24, ст. 3530; № 36, ст. 5634; № 46, ст. 7052; № 49, ст. 7600; № 53, ст. 8678; 2019, № 1, ст. 31; № 5, ст. 408; № 21, ст. 2563)

Приложение № 2 к [классификациям и критериям](#), используемым при осуществлении медико-социальной экспертизы федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы, утвержденным приказом Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 27 августа 2019 г. № 585н

Количественная система оценки степени выраженности стойких нарушений функций организма ребенка в возрасте до 18 лет, обусловленных заболеваниями, последствиями травм или дефектами (в процентах, применительно к клинико-функциональной характеристике стойких нарушений функций организма человека)

При наличии статуса «ребенок-инвалид» ребенок и его родители будут иметь права на ряд социальных услуг; льготный проезд; льготы на лечебные аппараты, инструменты, лекарства; льготы при поступлении в среднее и высшее учебные заведения; бесплатный проезд ребенку и сопровождающему его взрослому до места лечения (санаторий, курорт) и обратно; ежегодную путевку на санаторно-курортное лечение ребенку и взрослому, который его сопровождает.

В случае несвоевременного обеспечения ребенка с CAPS патогенетическими препаратами, высока вероятность развития обострения/повышения активности заболевания, развития амилоидоза, почечной недостаточности, прогрессирования поражения суставов и функциональной недостаточности пациента.

7.1 Исходы и прогноз

Наиболее благоприятный прогноз у пациентов с FCAS. Органных нарушений не развивается, риск развития амилоидоза – 3%. У пациентов с MWS имеется 2 фазы развития болезни: системного и органного воспаления (в детском возрасте) и органного поражения (взрослый фенотип) [12,13,22,29].

Начало лечения в первую фазу предотвращают развитие таких органических повреждений как глухота и почечный амилоидоз. 50–70% с MWS развивают глухоту в подростковом и молодом взрослом возрасте. Риск развития амилоидоза (чаще почек) – 20–40%, что приводит к почечной недостаточности и гибели. Наиболее серьезный прогноз у больных CINCA/NOMID. Смертность в подростковом возрасте 20%. Тяжелая артропатия у 50% больных, развитие глухоты у 75%, слепоты, неврологических нарушений (гидроцефальный синдром, задержка физического и психического развития, снижение когнитивных функций у 70%. Частота развития амилоидоза составляет 25%. Исходы и прогноз зависят от своевременно поставленного диагноза и назначения таргетной терапии ИЛ-1 ингибиторами [12,13,22,142–144].

Контроль воспаления - купирование основных CAPS-ассоциированных симптомов, нормализация воспалительных маркеров и отсутствие прогрессии органических повреждений. На фоне терапии канакинумабом в течение 24 месяцев лечения полная ремиссия достигается у 78%. 10% с тяжелым течением имеют обострения, повышение дозы и уменьшение интервала между введениями приводит к ремиссии у 24%. НЯ

Ассоциация детских ревматологов. Проект клинических рекомендаций.

легкой и среднетяжелой степени на фоне терапии развиваются у 66% (распространенные инфекции), у 10% тяжелые инфекции [3,4].

Основные положения:

1. ИЛ-1 ингибиторы – наиболее эффективное лечение у пациентов с CAPS. Пациенты раннего возраста и с тяжелым фенотипом нуждаются в более высоких дозах для контроля активности.
2. Ответ на терапию имеют 90% пациентов.
3. Необходим контроль за инфекциями и основными НЯ

Отдаленные исходы напрямую зависят от тяжести фенотипа и задержки начала эффективной терапии. Показано также, что ИЛ-1 терапия существенно улучшает качество жизни, связанное со здоровьем [3,142,143].

Критерии оценки качества медицинской помощи

Организационно-технические условия оказания медицинской помощи.

Вид медицинской помощи	Первичная специализированная медико-санитарная помощь/Специализированная медицинская помощь
Условия оказания медицинской помощи	Амбулаторно/Стационарно/В дневном стационаре
Форма оказания медицинской помощи	Плановая

Таблица 1. Критерии оценки качества первичной диагностики для установления диагноза криопирин-ассоциированные периодические синдромы

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
1	Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый	C
2	Выполнен анализ крови биохимический общетерапевтический	C
3	Выполнено исследование коагулограммы (ориентировочное исследование системы гемостаза (активность антитромбина III; уровень плазминогена и фибриногена, концентрация Д-димера, уровень растворимых фибрин-мономерных комплексов в крови, протромбиновое (тромбопластиновое) время в крови или в плазме, активированное частичное тромбопластиновое время, тромбобиновое время в крови, фактор Виллебранда в крови)	C
4	Выполнено определение уровня иммуноглобулинов крови, содержания антител к антигенам ядра клетки и ДНК; антистрептолизина-О в сыворотке крови; РФ, антител к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА), антицентромерных антител в крови, антител к РНК, антител к циклическому цитруллиновому пептиду (АЦЦП) в крови; антител к Sm-антигену; к SLc70, уровня C3, C4 фракции комплемента; СРБ в сыворотке крови	C
5	Выполнено определение HLA-антигенов (антигена HLA-B27)	C
6	Выполнен общий (клинический) анализ мочи	C
7	Выполнен комплекс исследований функции почек пациентам с клиническими/лабораторными признаками поражения почек	C

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
8	Выполнен комплекс исследований для диагностики и оценки степени тяжести почечной недостаточности пациентам с клиническими/лабораторными признаками нефротического синдрома/почечной недостаточности	С
9	Выполнено молекулярно-генетическое исследование - комплекс исследований для диагностики криопирин-ассоциированных синдромов	С
10	Выполнено исследование уровня прокальцитонина в крови	С
11	Выполнено иммунофенотипирование периферической крови для выявления субпопуляционного состава лимфоцитов (основных)	С
12	Выполнена очаговая проба с туберкулином (реакция Манту, тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении) и исследование уровня интерферона-гамма на антигены <i>Mycobacterium tuberculosis complex</i> в крови	С
13	Выполнено определение антител к сальмонелле кишечной (<i>Salmonella enterica</i>) в крови; определение антител классов М, G (IgM, IgG) к иерсинии псевдотуберкулеза (<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>) в крови	С
14	Выполнено определение антител к микоплазме пневмонии (<i>Mycoplasma pneumoniae</i>), к хламидии трахоматис (<i>Chlamydia trachomatis</i>), к хламидии птичьей (<i>C. Psittaci</i>) в крови	С
15	Выполнено определение ДНК вирусов Эпштейна-Барр (<i>Epstein-Barr virus</i>), цитомегаловируса (<i>Cytomegalovirus</i>), вируса простого герпеса 1 и 2 типов (<i>Herpes simplex virus types 1, 2</i>) методом ПЦР в периферической крови (количественное исследование), слюне и моче	С
16	Выполнено определение дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) возбудителей иксодовых клещевых боррелиозов группы <i>Borrelia burgdorferi sensu lato</i> в крови методом ПЦР; определение антител класса М (IgM) к возбудителям иксодовых клещевых боррелиозов группы <i>Borrelia burgdorferi sensu lato</i> в крови; определение антител класса G (IgG) к возбудителям иксодовых клещевых боррелиозов группы <i>Borrelia burgdorferi sensu lato</i> в крови, определение суммарных антител к	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
	возбудителям иксодовых клещевых боррелиозов группы <i>Borrelia burgdorferi sensu lato</i> в крови пациентам, у которых есть анамнестические данные о походе в лес, проживании в районах, эндемичных по распространению клеща, укусе клеща	
17	Выполнено молекулярно-биологическое исследование крови на токсоплазмы (<i>Toxoplasma gondii</i>) пациентам, у которых есть данные о наличии контакта с животными	С
18	Выполнено микробиологическое (культуральное) исследование слизи с миндалин и задней стенки глотки на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы	С
19	Выполнено микробиологическое (культуральное) исследование крови и мочи на стерильность	С
20	Выполнено исследование уровня кальпротектина в кале	С
21	Выполнена ЭхоКГ	С
22	Выполнена регистрация ЭКГ	С
23	Выполнено УЗИ пораженных суставов	С
24	Выполнено комплексное УЗИ внутренних органов	С
25	Выполнено проведение обзорной рентгенографии органов брюшной полости всем пациентам с абдоминальным синдромом для исключения кишечной непроходимости и перфорации полого органа брюшной полости	
26	Выполнено проведение КТ пораженных суставов с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям	С
27	Выполнена МРТ пораженных суставов с внутривенным контрастированием с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям	С
28	Выполнено МРТ головного мозга и спинного мозга с внутривенным контрастированием с применением анестезиологического пособия	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
	(включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям всем пациентам	
29	Выполнена ЭГДС с биопсией пищевода, желудка, 12-перстной кишки, тощей кишки с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям с определением <i>Helicobacter pylori</i> , патологоанатомическим исследованием биопсийного (операционного) препарата, пищевода, желудка, 12-перстной кишки, тонкой кишки	С
30	Выполнена колоноскопия с биопсией с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) и патологоанатомическим исследованием биопсийного (операционного) препарата толстой кишки	С
31	Выполнена тонкокишечная эндоскопия видеокапсульная пациентам с клиническими признаками ВЗК и/или в значительной мере повышенным кальпротектином в кале при отсутствии изменений по данным ЭГДС и колоноскопии	С
32	Выполнена КТ органов грудной полости с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям	С
33	Выполнена МРТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза с внутривенным контрастированием с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям	С
34	Выполнена спинномозговая пункция с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) с микроскопическим исследованием, подсчетом клеток в счетной камере (определение цитоза), исследованием физических свойств спинномозговой жидкости, серологическим исследованием всем пациентам с симптомами поражения ЦНС	С
35	Выполнено проведение биопсии почки с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
	ведение) и патологоанатомическим исследованием биопсийного (операционного) препарата пациентам с клиническими/лабораторными/УЗ признаками поражения почек и/или почечной недостаточностью, и/или при наличии протеинурии >500 мг в сутки	
36	Выполнена биопсия лимфатического узла (периферического, по показаниям — внутрибрюшного, внутригрудного) с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) с цитологическим исследованием препарата тканей лимфоузла и патологоанатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала лимфоузла всем пациентам с выраженным увеличением размеров периферических и/или внутригрудных, и/или внутрибрюшных лимфатических узлов	С
37	Выполнена ПЭТ, совмещенная с КТ с туморотропными РФП с контрастированием, при необходимости, ПЭТ всего тела с туморотропными РФП пациентам с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям пациентам с выраженной артралгией, миалгией, оссалгией, деструктивными изменениями в костях, инфильтратами в подкожно-жировой клетчатке, очагами в паренхиматозных органах, головном мозге, спинном мозге	С
38	Выполнена сцинтиграфия полипозиционная костей с применением анестезиологического пособия по показаниям пациентам с очагами деструкции в костях, не типичными для CAPS	С
39	Выполнено получение цитологического препарата костного мозга путем пункции и гистологического препарата костного мозга с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) с цитологическим исследованием мазка костного мозга (миелограмма), патологоанатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала костного мозга иммуногистохимическим методом	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
40	Выполнена трепанобиопсия костей таза с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) с патологоанатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов; цитологическим исследованием отпечатков трепанобиоптата костного мозга; иммуноцитохимическим исследованием отпечатков трепанобиоптата костного мозга; иммунофенотипированием гемопоэтических клеток-предшественниц в костном мозге пациентам с нетипичным течением CAPS	С
41	Выполнена биопсия кости с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) с патологоанатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала кости пациентам с объемными и деструктивными изменениями, а также с деформациями в костях, нетипичными для CAPS	С
42	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-детского онколога – гематолога первичный пациентам, у которых по результатам обследований заподозрено онкологическое или онкогематологическое заболевание	С
43	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-детского хирурга первичный всем пациентам с абдоминальной и торакальной симптоматикой	С
44	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача гастроэнтеролога первичный всем пациентам с абдоминальной симптоматикой	С
45	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-ортопеда-травматолога первичный пациентам с объемными и деструктивными изменениями, а также с деформациями в костях, нетипичными для CAPS	С
46	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача акушера-гинеколога первичный всем пациентам женского пола с абдоминальной симптоматикой	С
47	Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-нефролога первичный пациентам с изменениями в анализах мочи и/или с нефротическим синдромом/почечной недостаточностью	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
48	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога первичный	С
49	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-сурдолога оториноларинголога первичный	С
50	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный	С
51	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-детского стоматолога первичный	С
52	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный пациентам с неврологической симптоматикой	С
53	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-фтизиатра первичный пациентам с положительными внутрикожными пробами с туберкулином и/или повышенным уровнем интерферона-гамма на антигены <i>Mycobacterium tuberculosis complex</i> в крови и/или инфильтративными очагами в легких	С
54	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-генетика первичный	С
55	Выполнен прием (тестирование, консультация) медицинского психолога первичный всем пациентам с возраста 1 года и всем родителям (вне зависимости от возраста ребенка)	С

Таблица 2. Критерии оценки качества диагностики гемофагоцитарного синдрома

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
1	Диагностика, в том числе дифференциальная диагностика, всем пациентам с подозрением на гемофагоцитарный синдром выполнена в условиях ревматологического отделения стационара	С
2	Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый	С
3	Выполнен анализ крови биохимический общетерапевтический	С
4	Выполнено исследование коагулограммы (ориентировочное исследование системы гемостаза (протромбиновый индекс, активность антитромбина III; уровень плазминогена и фибриногена, концентрация Д-димера, уровень растворимых фибрин-мономерных комплексов в крови, протромбиновое (тромбопластиновое) время в крови или в плазме, активированное частичное тромбопластиновое время, тромбиновое время в крови, фактор фон Виллебранда в крови)	С
5	Выполнена тромбоэластография пациентам с признаками тромбоза и гипокоагуляции	С
6	Выполнено исследование уровня прокальцитонина в крови	С
7	Выполнено комплексное УЗИ внутренних органов	С
8	Выполнена ЭхоКГ	С
9	Выполнена регистрация ЭКГ	С
10	Выполнена КТ органов грудной полости с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям	С
11	Выполнена МРТ головного мозга с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям пациентам неврологической симптоматикой	С
12	Выполнены УЗИ и/или МРТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
13	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-невролога повторный пациентам с неврологической симптоматикой	С
14	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога повторный с оценкой состояния сред и оболочек глаза, зрительного нерва, сетчатки и глазного дна пациентам с геморрагическим синдромом	С

Таблица 3. Критерии оценки качества обследования пациентов с установленным диагнозом криопирин-ассоциированного периодического синдрома перед назначением/коррекцией патогенетической терапии

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
1	Обследование перед назначением/коррекцией противоревматической терапии всем пациентам с установленным диагнозом CAPS, активная стадия выполнено в условиях ревматологического стационара.	С
2	Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый	С
3	Выполнен анализ крови биохимический общетерапевтический	С
4	Выполнено исследование коагулограммы (ориентировочное исследование системы гемостаза (протромбиновый индекс, активность антитромбина III; уровень плазминогена и фибриногена, концентрация Д-димера, уровень растворимых фибрин-мономерных комплексов в крови, протромбиновое (тромбопластиновое) время в крови или в плазме, активированное частичное тромбопластиновое время, тромбиновое время в крови, фактор фон Виллебранда в крови)	С
6	Выполнено определение уровня иммуноглобулинов крови; антистрептолизина-О в сыворотке крови; СРБ в сыворотке крови	С
7	Выполнен общий (клинический) анализ мочи	С
8	Выполнен комплекс исследований функции почек пациентам с клиническими/лабораторными признаками поражения почек	С
9	Выполнен комплекс исследований для диагностики и оценки степени тяжести почечной недостаточности пациентам с клиническими/лабораторными признаками нефротического синдрома/почечной недостаточности	
10	Выполнено исследование уровня прокальцитонина в крови всем пациентам с лихорадкой	С
11	Выполнено иммунофенотипирование периферической крови для выявления субпопуляционного состава лимфоцитов (основных) пациентам, часто болеющим вирусными, гнойными бактериальными	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
	инфекциями, в том числе оппортунистическими	
12	Выполнена очаговая проба с туберкулином (реакция Манту, тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении) и исследование уровня интерферона-гамма на антигены <i>Mycobacterium tuberculosis complex</i> в крови	С
13	Выполнено определение антител к сальмонелле кишечной (<i>Salmonella enterica</i>) в крови; определение антител классов М, G (IgM, IgG) к иерсинии псевдотуберкулеза (<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>) в крови	С
14	Выполнено определение антител к микоплазме пневмонии (<i>Mycoplasma pneumoniae</i>), к хламидии трахоматис (<i>Chlamydia trachomatis</i>), к хламидии птичьей (<i>C. Psittaci</i>) в крови	С
15	Выполнено определение ДНК вирусов Эпштейна-Барр (<i>Epstein – Barr virus</i>), цитомегаловируса (<i>Cytomegalovirus</i>), вируса простого герпеса 1 и 2 типов (<i>Herpes simplex virus types 1, 2</i>) методом ПЦР в периферической крови (количественное исследование), слюне и моче	С
16	Выполнено микробиологическое (культуральное) исследование слизи с миндалин и с задней стенки глотки на аэробные и факультативно анаэробные микроорганизмы	С
17	Выполнено микробиологическое (культуральное) исследование крови и мочи на стерильность пациентам с фебрильной и гектической лихорадкой	С
18	Выполнено исследование уровня кальпротектина в кале пациентам с клиническими проявлениями ВЗК	С
19	Выполнена ЭхоКГ	С
20	Выполнена регистрация ЭКГ	С
21	Выполнено холтеровское мониторирование сердечного ритма пациентам с аритмией, патологическими изменениями по данным	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
	электрокардиографии, пациентам с артериальной гипертензией	
22	Выполнено суточное мониторирование артериального давления пациентам с артериальной гипертензией	С
23	Выполнено УЗИ пораженных суставов	С
24	Выполнено комплексное УЗИ внутренних органов	С
25	Выполнена рентгенография/КТ пораженных суставов с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям	С
26	Выполнена МРТ пораженных суставов с внутривенным контрастированием с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям	А
27	Выполнена ЭГДС с биопсией с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям и патологоанатомическим исследованием биопсийного (операционного) препарата пациентам с диспепсическими явлениями, пациентам, получающим НПВП и/или ГКС, и/или ГИБП, а также при длительности заболевания более 5 лет и/или при наличии протеинурии >500 мг в сутки	С
28	Выполнена колоноскопия с биопсией с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) и патологоанатомическим исследованием биопсийного (операционного) препарата пациентам с абдоминальным синдромом/ при появлении нетипичной для CAPS кишечной симптоматики (затяжная диарея, боли в животе, примесь крови и гноя в кале)/длительности заболевания более 5 лет/при наличии протеинурии >500 мг в сутки.	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
29	Рекомендуется проведение биопсии почки с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) и патологоанатомическим исследованием биопсийного (операционного) препарата пациентам с клиническими/лабораторными/УЗ признаками поражения почек и/или почечной недостаточностью, и/или при наличии протеинурии >500 мг в сутки	С
30	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-ортопеда-травматолога первичный пациентам с функциональной недостаточностью суставов	С
31	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога первичный всем пациентам	С
32	Выполнено проведение санации очагов хронической инфекции ЛОР органов всем пациентам перед назначением/коррекцией терапии	С
33	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога повторный всем пациентам после проведения санации очагов хронической инфекции ЛОР органов	С
34	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-сурдолога оториноларинголога первичный всем пациентам	С
34	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный с обязательной биомикроскопией глаза всем пациентам	С
35	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога повторный с обязательной биомикроскопией глаза всем пациентам с увеитом и/или с осложненной стероидной катарактой	
36	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-детского кардиолога первичный пациентам с нарушением сердечной деятельности и/или артериальной гипертензией	С
37	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-детского кардиолога повторный пациентам с нарушением сердечной деятельности и/или артериальной гипертензией	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
38	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный пациентам с неврологической симптоматикой	С
39	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-невролога повторный пациентам с неврологической симптоматикой	С
40	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-нефролога первичный пациентам с нефротическим синдромом, изменениями в биохимическом анализе крови общетерапевтическом, клиническом анализе мочи, типичных для развития амилоидоза/почечной недостаточности	С
41	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-нефролога повторный пациентам с нефротическим синдромом, изменениями в биохимическом анализе крови общетерапевтическом, клиническом анализе мочи, типичных для развития амилоидоза/почечной недостаточности	С
44	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-диетолога первичный всем пациентам с нарушением питания	С
45	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-диетолога повторный всем пациентам с нарушением питания	С
46	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-детского эндокринолога первичный пациентам с эндокринологической патологией	С
47	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-детского эндокринолога повторный пациентам с эндокринологической патологий	С
48	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-детского стоматолога первичный пациентам	С
49	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-детского стоматолога первичный всем пациентам с очагами хронической инфекции	С
50	Выполнено проведение санации ротовой полости пациентам с	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
	очагами хронической инфекции перед назначением/коррекцией терапии	
51	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-детского стоматолога повторный всем пациентам после санации очагов хронической инфекции ротовой полости	С
52	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-фтизиатра первичный пациентам с положительными результатами очаговой пробы с туберкулином и/или повышенным уровнем интерферона-гамма на антигены <i>Mycobacterium tuberculosis complex</i> в крови и/или очаговыми, инфильтративными изменениями в легких	С
53	Выполнен прием (тестирование, консультация) медицинского психолога первичный всем пациентам старше 1 года и всем родителям (вне зависимости от возраста ребенка)	С
54	Выполнена программа психологической реабилитации всем пациентам старше 1 года и всем родителям (вне зависимости от возраста ребенка)	С
55	Выполнен прием (тестирование, консультация) медицинского психолога повторный всем пациентам старше 1 года и всем родителям (вне зависимости от возраста ребенка) после завершения программы психологической реабилитации	С
56	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-физиотерапевта первичный всем пациентам с функциональной недостаточностью после снижения активности заболевания	С
57	Выполнена программа физиотерапевтических процедур всем пациентам с функциональной недостаточностью в рамках программы медицинской реабилитации после снижения активности заболевания	С
58	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача по ЛФК первичный всем пациентам с функциональной недостаточностью после снижения активности заболевания	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
59	Выполнена программа медицинской реабилитации всем пациентам с функциональной недостаточностью после снижения активности заболевания	С
60	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-физиотерапевта повторный всем пациентам с функциональной недостаточностью после окончания программы физиотерапевтических процедур в рамках программы медицинской реабилитации	С
61	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача по ЛФК повторный всем пациентам с функциональной недостаточностью после окончания программы медицинской реабилитации	С

Таблица 4. Критерии оценки качества лечения криопирин-ассоциированных периодических синдромов

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
1	Назначение патогенетической терапии всем пациентам после проведения диагностики, в том числе дифференциальной диагностики, и установления/подтверждения диагноза CAPS выполнено в условиях ревматологического отделения стационара	С
2	Выполнено назначение только НПВП у пациентов с неустановленным диагнозом CAPS на этапе обследования	С
3	Выполнено назначение НПВП с целью купирования лихорадки и болевого синдрома у пациентов с установленным диагнозом CAPS	С
4	Выполнено назначение диклофенака 2–3 мг/кг/сутки или нимесулида 3–5 мг/кг/сутки, или мелоксикама 7,5–15 мг/сутки, или ибупрофена 30 мг/кг/сутки	С
5	Выполнено назначение ГКС пациентам с установленным диагнозом CAPS на этапе обследования, при выраженном болевом синдроме, опасных для жизни системных проявлениях (стойкая фебрильная или гектическая лихорадка и/или перикардит, и /или плеврит, и/или перитонит), и/или при затяжной фебрильной миалгии	С
6	Выполнено назначение системных ГКС: пульс-терапии метилпреднизолоном в дозе 10–30 мг/кг/введение в течение 3, при необходимости — 5 дней подряд	С
7	Выполнено назначение преднизолона или метилпреднизолона перорально в дозе 0,5–1 мг/кг в сутки в зависимости от тяжести состояния	С
8	Выполнено назначение канакиумаба всем пациентам с установленным диагнозом CAPS, имеющим признаки системного воспалительного ответа (лихорадка, сыпь и другие), органические нарушения (тугоухость, патология глаз, изменения со стороны ЦНС, суставов), повышение СОЭ более 30 мм/час (по Панченкову), СРБ более 20 мг/л или более 4х верхних границ нормы на момент	А

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
	обследования или в течение месяца до него	
9	Выполнено назначение канакинумаба детям в возрасте <2 лет по жизненным показаниям, по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей и детей в возрасте старше 15 лет	А
10	Выполнено назначение канакинумаба <i>пациентам старше 2 лет с массой тела $\geq 7,5 < 40$ кг в дозе 2 мг/кг 1 р/8 нед; пациентам с массой тела ≥ 40кг – 150мг 1р/8 нед подкожно</i>	А
11	Выполнено проведение поддерживающей терапии канакинумабом при достижении клинического эффекта через 7 дней после первой инъекции пациентам старше 2 лет с массой тела $\geq 7,5 < 40$ кг в дозе 2 мг/кг 1 р/8 нед; пациентам с массой тела ≥ 40 кг – 150мг 1р/8 нед подкожно	А
12	Выполнена вторая инъекция канакинумаба пациентам старше 2 лет с массой тела $\geq 7,5 < 40$ кг в дозе 2 мг/кг 1 р/8 нед; пациентам с массой тела ≥ 40 кг – 150мг 1р/8 нед подкожно. при не достижении клинического эффекта через 7 дней после первой инъекции канакинумаба	В
13	Выполнено проведение поддерживающей терапии канакинумабом пациентам старше 2 лет с массой тела $\geq 15 < 40$ кг в дозе 4 мг/кг 1 р/8 нед; пациентам с массой тела ≥ 40 кг – 300 мг 1р/8 нед подкожно при достижении клинического эффекта через 7 дней после второй инъекции канакинумаба	С
14	Выполнено проведение третьей инъекции канакинумаба пациентам старше 4 лет с массой тела $\geq 15 < 40$ кг – 4 мг/кг; пациентам с массой тела ≥ 40 кг – 300 мг подкожно при не достижении клинического эффекта через 7 дней после второй инъекции канакинумаба	С
15	Выполнено проведение поддерживающей терапии канакинумабом пациентам старше 4 лет с массой тела $\geq 15 < 40$ кг в дозе 8 мг/кг;	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
	пациентам с массой тела ≥ 40 кг – 600 мг 1 р/8 недель подкожно при достижении полного клинического ответа	
16	Выполнена определением индекса активности аутовоспалительных заболеваний (AIDAI), индекса MWS-DAS для оценки эффективности терапии	C

Таблица 5. Критерии оценки качества лечения гемофагоцитарным синдромом у пациентов с криопирин-ассоциированными периодическими синдромами

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
1	Назначение терапии всем пациентам после проведения диагностики, в том числе дифференциальной диагностики, и установления/подтверждения диагноза CAPS с гемофагоцитарным синдромом выполнено в условиях ревматологического отделения стационара	С
2	Выполнено назначение пульс-терапии метилпреднизолоном в дозе 20–30 мг/кг/введение/дексаметазона в дозе 10–20 мг/м ² /сутки внутривенно	С
3	Выполнено назначение преднизолона перорально в дозе 1–2 мг/кг	С
4	Выполнено назначение циклоспорина в дозе 5–7 мг/кг/сутки перорально/внутривенно	С
5	Выполнено назначение иммуноглобулина человека нормального 1–2 г/кг внутривенно одномоментно	С
6	Выполнено назначение антитромботических средств при наличии гиперкоагуляции и поражения эндотелия сосудов по данным коагулограммы и тромбоэластограммы, при развитии коагулопатии и диссеминированного внутрисосудистого свертывания по данным коагулограммы и тромбоэластограммы	С
7	Выполнена трансфузия крови и/или препаратов крови при развитии коагулопатии потребления по данным коагулограммы/тромбоэластографии; кровотечения	С
8	Выполнено назначение антибактериальных препаратов системного действия, влияющих на грамположительную, грамотрицательную и анаэробную флору в сочетании с антигрибковыми препаратами при развитии нейтропении среднетяжелой или тяжелой степени/острого воспалительного ответа, сопровождающегося повышением уровня прокальцитонина крови, даже без очага инфекции, подтвержденной бактериологическим и/или серологическим методом.	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
9	Выполнено снижение дозы дексаметазона для внутривенного введения после купирования клинических и лабораторных признаков ГФС по схеме: 10-20 мг/м ² /сут – 1-2 нед, 5-10 мг/м ² /сут – 3-4 нед, 2,5–5 мг/м ² /сут, 5—6 нед, в дозе 1,25-2,5 мг/м ² /сут - 7—8 нед	С
10	Выполнено назначение ритуксимаба внутривенно в дозе 375 мг/м ² в неделю 1 раз в нед в течение 2–4 последовательных недель при неэффективности терапии ГКС в сочетании с циклоспорином, канакинумабом, иммуноглобулином человека нормальным	С
11	Выполнено назначение ритуксимаба в комбинации с ко-тримоксазолом в дозе 5 мг/кг перорально 3 раза в неделю для профилактики пневмоцистной пневмонии	С
12	Назначение ритуксимаба выполнено по жизненным показаниям, по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей/пациентов в возрасте старше 15 лет	С
13	Выполнена оценка эффективности лечения ГФС через 2–4 недели для решения вопроса о продолжении индукционной терапии или смены схемы лечения	С
14	Выполнено лечение ГФС до достижения неактивной стадии	С

Таблица 6. Критерии оценки качества диспансерного наблюдения пациентов с криопирин-ассоциированными периодическими синдромами в условиях стационара/дневного стационара, инициировавшего назначение патогенетической терапии

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
1	Выполнена госпитализация в ревматологического отделение через 3 мес. после назначения терапии; через 6 мес. после назначения терапии; далее каждые 6 мес.	C
2	Выполнена оценка эффективности патогенетической терапии по индексу MWS-DAS, индексу активности аутовоспалительных заболеваний (AIDAI), индексу повреждения (ADDI)	C
3	Не выполнена иммунизация живыми и живыми ослабленными вакцинами у пациентов, получающих ГИБП	C
4	Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый	C
5	Выполнено прекращение инъекций канакинумаба (в течение 7 дней) при снижении числа тромбоцитов $\leq 150 > 100 \times 10^9/\text{л}$, числа нейтрофилов $< 1,5 \geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$	C
6	Выполнено возобновление лечение канакинумабом после полного восстановления числа тромбоцитов/нейтрофилов	C
7	Выполнена отмена канакинумаба при снижении абсолютного числа нейтрофилов $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ и/или числа тромбоцитов $< 100 \times 10^9/\text{л}$	C
8	Выполнено назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора филграстима в дозе 5–10 мкг/кг/сутки подкожно в течение 3–5 дней (при необходимости — дольше) при снижении уровня лейкоцитов с абсолютным числом нейтрофилов $\leq 1,0 \times 10^9/\text{л}$	A
9	Выполнено назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора филграстима 5–10 мкг/кг/сутки подкожно в течение 3–5 дней (при необходимости — дольше) в сочетании с антибиотиками широкого спектра действия внутривенно при фебрильной нейтропении (нейтропения, сопровождающаяся лихорадкой) с абсолютным числом	A

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
	нейтрофилов $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$	
10	Выполнено лечение антибиотиком до нормализации лейкоцитарной формулы и прекращения лихорадки	С
11	Выполнено назначение канакиумаба при нормализации показателей клинического анализа крови	С
12	Выполнена коррекция терапии канакиумабом при повторных эпизодах развития лейкопении/тромбоцитопении	С
13	Выполнен анализ крови биохимический общетерапевтический	С
14	Выполнена отмена канакиумаба при повышении уровня АЛТ, АСТ в сыворотке крови $\geq 1,5$ раза выше верхней границы нормы и/или других биохимических показателей выше верхней границы нормы	С
15	Выполнено назначение канакиумаба при нормализации биохимических показателей	С
16	Выполнена коррекция терапии канакиумабом при повторных эпизодах повышения биохимического (их) показателя (ей)	С
17	Выполнено определение уровня иммуноглобулинов крови, СРБ и прокальцитонина в сыворотке крови	С
18	Выполнено назначение иммуноглобулина человека нормального в дозе 400 мг/кг при снижении уровня иммуноглобулинов крови	С
19	Выполнен комплекс исследований для исключения сепсиса (клинический анализ крови развернутый, биохимический анализ крови общетерапевтический, уровень СРБ сыворотки крови, уровень прокальцитонина крови, микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность, микробиологическое (культуральное) исследование слизи с миндалин и задней стенки глотки на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы, микробиологическое (культуральное) исследование мочи и отделяемого из ануса на бактериальные патогены с применением	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
	автоматизированного посева с определением, чувствительности к антибактериальным препаратам, тромбоэластография, коагулограмма; МРТ органов брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства) пациентам с фебрильной, гектической лихорадкой, лейкоцитозом/лейкопенией, тромбоцитопенией, повышением уровня СРБ и прокальцитонина сыворотки крови, несвязанным с активностью CAPS	
20	Выполнено назначение иммуноглобулина человека нормального и эмпирическое назначение антибактериальных препаратов системного действия, с последующей корректировкой антибактериальной терапии с учетом чувствительности микроорганизмов при развитии инфекционных осложнений	С
21	Выполнено назначение канакиумаба не раньше, чем через 1 неделю после полного купирования клинических и лабораторных признаков сепсиса и окончания антибактериальной терапии	С
22	Выполнено исследование коагулограммы (ориентировочное исследование системы гемостаза (протромбиновый индекс, активность антитромбина III; уровень плазминогена и фибриногена, концентрация Д-димера, уровень растворимых фибринмономерных комплексов в крови, протромбиновое (тромбопластиновое) время в крови или в плазме, активированное частичное тромбопластиновое время, тромбиновое время в крови, фактор фон Виллебранда в крови) пациентам с сепсисом, ГФС	С
23	Выполнена тромбоэластография пациентам с ГФС, сепсисом, признаками тромбоза и гипокоагуляции	С
24	Выполнены трансфузии крови и препаратов крови при развитии коагулопатии потребления, кровотечения	С
25	Выполнено назначение антитромботических средств при развитии ДВС синдрома	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
26	Выполнен общий (клинический) анализ мочи	С
27	Выполнен комплекс исследований функции почек и комплекс исследований для диагностики и оценки степени тяжести почечной недостаточности пациентам с клиническими/лабораторными признаками нефротического синдрома/почечной недостаточности/длительностью заболевания более 5 лет/при наличии протеинурии >500 мг в сутки с целью диагностики и оценки степени поражения почек	С
28	Выполнено иммунофенотипирование периферической крови для выявления субпопуляционного состава лимфоцитов (основных) всем пациентам, часто болеющим вирусными, гнойными бактериальными инфекциями, в том числе оппортунистическими инфекциями	С
29	Выполнена очаговая проба с туберкулином (реакция Манту, тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении) и исследование уровня интерферона-гамма на антигены <i>Mycobacterium tuberculosis complex</i> в крови	С
30	Выполнена консультация врача-фтизиатра при выявлении положительной очаговой пробы с туберкулином (папула > 5 мм) и/или повышенным уровнем интерферона-гамма, и/или с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении и/или поражения легких и/или внутригрудных лимфатических узлов в легких	С
31	Выполнена отмена канакинумаба при наличии поражения легких и/или внутригрудных лимфатических узлов	С
32	Выполнено назначение ГКС перорально при обострении CAPS во время проведения специфической химиотерапии	С
33	Выполнено назначение канакинумаба после завершения курса специфической химиотерапии	С
34	Выполнено продолжение лечения канакинумабом и прием ранее назначенных ГКС перорально под контролем врача ревматолога, общего (клинического) и биохимического общетерапевтического анализов крови	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
	на время проведения специфической противотуберкулезной химиотерапии пациентам с туберкулезной инфекцией без очага	
35	Выполнено немедленное прекращение лечения канакинумабом в случае развития аллергической реакции/непереносимости любой степени выраженности	С
36	Выполнено назначение антигистаминных препаратов, ГКС при возникновении аллергической реакции на применение канакинумаба	С
37	Выполнено определение антител классов А, М, G (IgA, IgM, IgG) к хламидии птичьей (<i>Chlamydia psittaci</i>) в крови; определение антител класса М (IgM) к хламидии трахоматис (<i>Chlamydia trachomatis</i>) в крови; определение антител класса G (IgG) к хламидии трахоматис (<i>Chlamydia trachomatis</i>) в крови; определение антител классов М, G (IgM, IgG) к микоплазме пневмонии (<i>Mycoplasma pneumoniae</i>) в крови, всем пациентам с целью выявления инфицированности микоплазмами и хламидиями, развившейся в условиях лечения канакинумабом в сочетании (или без) с ГКС	С
38	Выполнено проведение этиотропной терапии при выявлении антител классов А и М в диагностическом титре, а также антител класса G в высоком титре к микоплазме пневмонии (<i>Mycoplasma pneumoniae</i>), к хламидии трахоматис (<i>Chlamydia trachomatis</i>), к хламидии птичьей (<i>C. psittaci</i>)	С
39	Выполнено определение антител к сальмонелле кишечной (<i>Salmonella enterica</i>) в крови; определение антител классов М, G (IgM, IgG) к иерсинии псевдотуберкулеза (<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>) в крови	С
40	Выполнено проведение этиотропной терапии при выявлении антител классов А и М в диагностическом титре, а также антител класса G в высоком титре к иерсинии псевдотуберкулеза (<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>), к сероварам иерсинии энтероколитика (<i>Yersinia enterocolitica</i>), к сальмонелле кишечной (<i>Salmonella enterica</i>) в крови	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
41	Выполнено определение ДНК вирусов Эпштейна-Барр (<i>Epstein - Barr virus</i>), цитомегаловируса (<i>Cytomegalovirus</i>), вируса простого герпеса 1 и 2 типов (<i>Herpes simplex virus types 1, 2</i>) методом ПЦР в периферической крови (количественное исследование), слюне и моче пациентам с клиническими проявлениями инфекции семейства герпесвирусов/интерстициальной пневмонией	С
42	Выполнено назначение ацикловира 20 мг/кг/сутки перорально в 4 приема (5 мг/кг/прием) не более 400 мг/сутки при развитии локальной герпетической инфекции	С
43	Выполнено назначение ацикловира 5–10 мг/кг/введение внутривенно каждые 8 часов или ганцикловира 5 мг/кг/введение внутривенно каждые 12 часов в течение 14-21 дня в сочетании с иммуноглобулином человека нормальным в дозе 400 мг/кг/курс при активной герпетической, цитомегаловирусной, Эпштейна-Барр вирусной инфекции	С
44	Выполнена отмена канакиумаба при развитии инфекции, вызванной герпес-вирусами	С
45	Выполнено назначение канакиумаба не раньше, чем через 1 неделю после окончания противовирусной терапии	С
46	Выполнено микробиологическое (культуральное) исследование слизи с миндалин и с задней стенки глотки на аэробные и факультативно анаэробные микроорганизмы	С
47	Выполнена ЭхоКГ	С
48	Выполнена регистрация ЭКГ	С
49	Выполнено холтеровское мониторирование сердечного ритма пациентам с аритмиями и артериальной гипертензией	С
50	Выполнено суточное мониторирование артериального давления пациентам с артериальной гипертензией	С
51	Выполнено комплексное УЗИ внутренних органов	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
52	Выполнена ЭГДС с биопсией желудка/12-перстной кишки с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям с определением <i>Helicobacter pylori</i>	С
53	Выполнено назначение препаратов для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при выявлении рефлюксной болезни и/или воспалительной гастропатии, эрозивных и/или язвенных процессов в пищеводе и/или желудке, и/или 12-перстной кишки по данным ЭГДС	А
54	Выполнено назначение эрадикационной терапии при выявлении <i>Helicobacter pylori</i>	А
55	Выполнена отмена канакинумаба на время проведения эрадикационной терапии	С
56	Выполнена колоноскопия с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) и патологоанатомическим исследованием биопсийного (операционного) препарата пациентам с нетипичной для CAPS кишечной симптоматикой (затяжная диарея, боли в животе, примесь крови и гноя в кале)/при длительности заболевания более 5 лет/при наличии протеинурии >500 мг в сутки	С
57	Выполнено проведение рентгенографии/КТ суставов с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям пациентам с активным хроническим артритом	С
58	Выполнено обследование в полном объеме (КТ органов грудной клетки с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям, бронхоскопия с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) с определением в лаважной жидкости ДНК <i>Mycobacterium tuberculosis complex</i> (<i>M. tuberculosis</i> , <i>M. bovis</i> , <i>M. bovis BCG</i>), <i>Pneumocystis jirovecii</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> методом ПЦР, количественное исследование; микробиологическое (культуральное)	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
	исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости на цисты пневмоцист (<i>Pneumocystis carinii</i>), на грибы (дрожжевые и мицелиальные), на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы; определение антител к грибам рода аспергиллы (<i>Aspergillus</i>) в крови) для диагностики пневмонии	
59	Выполнена немедленная отмена канакинумаба при подозрении/развитии пневмонии	С
60	Выполнено назначение эмпирической антибактериальной терапии ко-тримоксазолом в комбинации с антибактериальными препаратами системного действия, влияющих на грамположительную, грамотрицательную и анаэробную, в сочетании с противогрибковыми препаратами системного действия до выявления этиологического фактора интерстициальной пневмонии	С
61	Выполнено назначение ГКС внутривенно и ко-тримоксазола в дозе 3,75–5,0 мг/кг/массы тела/введение (по триметоприму) внутривенно каждые 6 часов при развитии пневмоцистной пневмонии	С
62	Выполнено назначение антибактериальных препаратов системного действия, влияющих на грамположительную, грамотрицательную и анаэробную флору, с противогрибковыми препаратами системного действия при развитии очаговой или долевой пневмонии	С
63	Выполнено назначение канакинумаба не раньше, чем через 1 неделю после полного купирования пневмонии по данным лабораторных исследований, контрольной КТ органов грудной клетки с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям и окончания антибактериальной терапии.	С
64	Выполнена МРТ головного мозга с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям пациентам с признаками поражения ЦНС	С
65	Выполнена спинномозговая пункция с применением	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
	анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) с микроскопическим исследованием, подсчетом клеток в счетной камере (определение цитоза), исследованием физических свойств спинномозговой жидкости, серологическим исследованием пациентам с симптомами поражения ЦНС	
66	Выполнена рентгенденситометрия пациентам, получающим или получавших ГКС	С
67	Выполнено назначение бисфосфонатов в сочетании с препаратами кальция и витамином D и его аналогами пациентам с остеопорозом	С
68	Выполнена МРТ пораженных суставов с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям	С
69	Выполнена биопсия почки с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) и патологоанатомическим исследованием биопсийного (операционного) препарата пациентам с длительностью заболевания более 5 лет/при наличии протеинурии >500 мг в сутки/ с хронической болезнью почек/признаками почечной недостаточности	С
70	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога первичный	С
71	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-сурдолога оториноларинголога первичный	С
72	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-детского стоматолога первичный	С
73	Выполнена прием (осмотр, консультация) врача-нефролога первичный пациентам с поражением почек	С
74	Выполнена прием (осмотр, консультация) врача-нефролога повторный пациентам с поражением почек	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
75	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный с обязательной биомикроскопией глаза	С
76	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-детского кардиолога первичный пациентам с нарушением сердечной деятельности и/или артериальной гипертензией	С
77	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-детского эндокринолога первичный пациентам с эндокринологической патологией	С
78	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-диетолога первичный пациентам с дефицитом массы тела, амиотрофией, остеопенией/остеопорозом, конституциональным ожирением и синдромом Кушинга, стероидным диабетом	С
79	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-ортопеда-травматолога первичный пациентам с функциональной недостаточностью суставов, нарушением роста костей в длину, подвывихах, болью в спине	С
80	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный пациентам с неврологической симптоматикой, психотическими реакциями	С
81	Выполнен прием (тестирование, консультация) медицинского психолога первичный всем пациентам старше 1 года и всем родителям вне зависимости от возраста ребенка	С
82	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-физиотерапевта первичный пациентам с функциональной недостаточностью	С
83	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача по ЛФК первичный пациентам с функциональной недостаточностью	С
84	Выполнена программа медицинской реабилитации всем пациентам с функциональной недостаточностью	С
85	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-физиотерапевта повторный пациентам после окончания программы	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
	физиотерапевтических процедур в рамках программы медицинской реабилитации	
86	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача по ЛФК повторный всем пациентам с функциональной недостаточностью после окончания программы медицинской реабилитации	С
87	Выполнена коррекция патогенетической терапии в ревматологическом отделении стационара, инициировавшего патогенетическую терапию, при неэффективности и/или непереносимости канакинумаба	С
88	Выполнена немедленная отмена канакинумаба при подозрении на развитие онкологического/онкогематологического/лимфопролиферативного заболевания	С
89	Выполнено получение цитологического препарата костного мозга путем пункции с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) и гистологического препарата костного мозга с цитологическим исследованием мазка костного мозга (миелограмма), патологоанатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов пациентам, получающим канакинумаб, с нетипичным течением болезни	С
90	Выполнена биопсия лимфатического узла (периферического, по показаниям — внутрибрюшного, внутригрудного) с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) с цитологическим исследованием препарата тканей лимфоузла и патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала лимфоузла пациентам, получающим канакинумаб с нетипичным течением болезни с выраженным увеличением размеров периферических и/или внутригрудных, и/или внутрибрюшных лимфатических узлов	С
91	Выполнена КТ органов грудной полости с внутривенным контрастированием с применением анестезиологического пособия	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
	(включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям пациентам, получающим канакинумаб с нетипичным течением болезни	
92	Выполнена ПЭТ, совмещенная с КТ с туморотропными РФП с контрастированием, при необходимости, ПЭТ всего тела с туморотропными РФП с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям пациентам, получающим канакинумаб, с выраженной артралгией, миалгией, оссалгией, деструктивными изменениями в костях, инфильтратами в подкожно-жировой клетчатке, очагами в паренхиматозных органах, головном мозге, спинном мозге	С
93	Выполнена сцинтиграфия полипозиционная костей с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям пациентам, получающим, канакинумаб нетипичными для CAPS	С
94	Выполнена трепанобиопсия костей таза с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) под контролем КТ с патологоанатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов; цитологическим исследованием отпечатков трепанобиоптата костного мозга; иммуноцитохимическим исследованием отпечатков трепанобиоптата костного мозга; иммунофенотипированием гемопоэтических клеток-предшественниц в костном мозге проводится пациентам, канакинумаб, с нетипичным течением болезни	С
95	Выполнена биопсия кости с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) с патологоанатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала кости пациентам, канакинумаб, с очагами деструкции в костях, не типичными для CAPS	С
96	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача онколога-гематолога	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
	детского первичный и врача-детского онколога первичный пациентам, у которых по результатам обследования заподозрено/выявлено онкологическое/онкогематологическое/лимфопролиферативное заболевание, либо метастатическое поражение	

Таблица 7. Критерии оценки качества диспансерного наблюдения пациентов с криоиприн-ассоциированными периодическими синдромами в амбулаторно-поликлинических условиях

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
1	Выполнено диспансерное наблюдение пациента с CAPS в стадии ремиссии - прием (осмотр, консультация) врача-ревматолога первичный и повторный не реже 1 раза в мес.	C
2	Выполнена оценка эффективности патогенетической терапии по индексу MWS-DAS, индексу активности аутовоспалительных заболеваний (AIDAI) каждые 3 мес. после начала терапии и далее каждые 6 мес.; по индексу повреждения (ADDI) 1 раз в год	C
3	Выполнено проведение вакцинации детей только в период ремиссии заболевания, при ее сохранении не менее 6 месяцев, по индивидуальному графику, исключая живые вакцины	C
4	Выполнено немедленное прекращение введения канакинумаба в случае развития аллергической реакции	C
5	Выполнено назначение антигистаминных препаратов и/или ГКС при развитии аллергической реакции на прием введение канакинумаба	
6	Выполнена консультация врача-ревматолога стационара (в том числе дистанционная) при развитии аллергической реакции введение канакинумаба	C
7	Выполнена срочная госпитализация пациента в стационар в случае развития аллергической реакции на применение канакинумаба	C
8	Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый не реже 1 раза в 2–4 нед	C
9	Выполнено прекращение инъекций канакинумаба (в течение 7 дней), при снижении числа тромбоцитов $\leq 150 > 100 \times 10^9/\text{л}$, числа нейтрофилов $< 1,5 \geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$	C
10	Выполнено возобновление лечения канакинумабом после полного восстановления числа тромбоцитов/нейтрофилов	C

11	Выполнена отмена канакинумаба при снижении абсолютного числа нейтрофилов $<1,0 \times 10^9/\text{л}$ и/или числа тромбоцитов $<100 \times 10^9/\text{л}$	С
12	Выполнено назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора филграстима в дозе 5–10 мкг/кг/сутки подкожно в течение 3–5 дней (при необходимости — дольше) при снижении уровня лейкоцитов с абсолютным числом нейтрофилов $\leq 1,0 \times 10^9/\text{л}$	А
13	Выполнено назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора #филграстима** (ЛО3АА) в дозе 5–10 мкг/кг/сутки подкожно при снижении уровня лейкоцитов с абсолютным числом нейтрофилов $<1,0 \times 10^9/\text{л}$	С
14	Выполнено назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора филграстима 5–10 мкг/кг/сутки подкожно в течение 3–5 дней (при необходимости — дольше) в сочетании с антибиотиками широкого спектра действия внутривенно при фебрильной нейтропении (нейтропения, сопровождающаяся лихорадкой) с абсолютным числом нейтрофилов $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$	С
15	Выполнено назначение канакинумаба при нормализации показателей клинического анализа крови	С
16	Выполнена консультация с врачом-ревматологом стационара (в том числе дистанционная) при повторном эпизоде снижения числа нейтрофилов и/или тромбоцитов крови	С
17	Выполнен анализ крови биохимический общетерапевтический не реже 1 раза в 2–4 нед	С
18	Выполнена отмена канакинумаба при повышении уровня АЛТ, АСТ в сыворотке крови $\geq 1,5$ раза выше верхней границы нормы и/или других биохимических показателей выше верхней границы нормы	С
19	Выполнено назначение канакинумаба при нормализации показателя биохимического анализа крови общетерапевтического	С
20	Выполнена консультация с врачом-ревматологом стационара (в том числе дистанционная) при повторном эпизоде повышения биохимического (их) показателя (ей) крови	С

21	Выполнена отмена канакинумаба при появлении признаков инфекционного осложнения	С
22	Выполнена консультация с врачом-ревматологом стационара (в том числе дистанционная) при появлении признаков инфекционного осложнения	С
23	Выполнена отмена канакинумаба при подозрении/развитии пневмонии	С
24	Выполнена госпитализация пациента в стационар при подозрении/развитии пневмонии	С
25	Выполнена отмена канакинумаба при развитии герпетической инфекции	С
26	Выполнено назначение ацикловира 20 мг/кг/сутки перорально в 4 приема (5 мг/кг/прием) не более 400 мг/сутки при развитии локальной герпетической инфекции	С
27	Выполнено назначение канакинумаба после полного купирования клинических и лабораторных признаков инфекции и окончания противовирусной терапии	С
28	Выполнена госпитализация в стационар при генерализации герпетической инфекции/подозрении на развитие цитомегаловирусной/Эпштейна-Барр вирусной инфекции	С
29	Выполнено определение уровня иммуноглобулинов крови; СРБ в сыворотке крови не реже 1 раза в 3 мес.	С
30	Выполнена отмена канакинумаба при снижении уровня иммуноглобулинов крови	С
32	Выполнена консультация с врачом-ревматологом стационара (в том числе дистанционная) при снижении уровня иммуноглобулинов крови	С
33	Выполнена госпитализация в стационар для проведения заместительной терапии иммуноглобулином человека нормальным при снижении уровня иммуноглобулинов крови	С
36	Выполнена очаговая проба с туберкулином (реакция Манту, с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении) не реже 1 раза в 6 мес.	С

37	Выполнен общий (клинической) анализ мочи не реже 1 раза в мес.	С
40	Выполнена канакинумаба при развитии любых признаков непереносимости	С
41	Выполнена консультация с врачом-ревматологом стационара (в том числе дистанционная) при развитии любых признаков непереносимости Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина и/или иммунодепрессанта, и/или ГИБП	С
42	Выполнена регистрация ЭКГ не реже 1 раз в 3 мес.	С
43	Выполнены УЗИ брюшной полости, сердца, почек все пациентам не реже 1 раз в 6 мес.	С
44	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога первичный в течение 2-х недель после выписки из стационара для диагностики острой инфекции ЛОР органов и решения вопроса о лечении	С
45	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога повторный для проведения санации очагов хронической инфекции и лечения острой инфекции ЛОР органов	С
46	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога диспансерный не реже 1 раза в 3 месяца в рамках диспансерного наблюдения для контроля за состоянием ЛОР органов	С
47	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-детского стоматолога первичный в течение 1 мес. после выписки из стационара для диагностики острой инфекции ротовой полости и решения вопроса о ее лечении	С
48	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-детского стоматолога повторный пациентам, которым необходима санация очагов хронической инфекции и лечение острой инфекции ротовой полости, для профилактики инфекционных осложнений в условиях противоревматической терапии	С
49	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-детского стоматолога диспансерный всем пациентам, не реже 1 раза в 3 месяца в рамках	С

	диспансерного наблюдения для контроля за состоянием ротовой полости, с целью раннего выявления патологии, и ее лечения для профилактики развития инфекционных осложнений в условиях патогенетической терапии	
50	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-нефролога первичный пациентам с поражением почек для разработки индивидуальной программы терапии на основе рекомендаций врача-нефролога стационара	С
51	Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-нефролога повторный пациентам с поражением почек	С
52	Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-нефролога диспансерный в рамках диспансерного наблюдения за пациентами с поражением почек для контроля эффективности индивидуальной программы терапии на основе рекомендаций врача-нефролога стационара	
53	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-детского кардиолога первичный пациентам с нарушением сердечной деятельности и/или артериальной гипертензией для разработки индивидуальной программы кардиотропной и/или гипотензивной терапии на основе рекомендаций врача -детского кардиолога стационара	С
54	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-детского кардиолога диспансерный пациентам с нарушением сердечной деятельности и/или артериальной гипертензией для контроля эффективности индивидуальной программы кардиотропной и/или гипотензивной терапии на основе рекомендаций врача-детского кардиолога стационара	С
55	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный с обязательной биомикроскопией в течение 1 мес. после выписки из стационара пациентов патологией органа зрения для разработки индивидуальной программы лечения на основе рекомендаций врача офтальмолога стационара	С
56	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога повторный с обязательной биомикроскопией для контроля эффективности лечения и	С

	при необходимости его коррекции.	
57	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога диспансерный с обязательной биомикроскопией глаза не реже 1 раза в 3 мес.	С
58	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-диетолога первичный пациентов с дефицитом массы тела, амиотрофией, остеопенией/остеопорозом, конституциональным ожирением и синдромом Кушинга, стероидным диабетом для разработки индивидуальной программы диетического питания в течение 2 нед после выписки	С
59	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-диетолога повторный для контроля/коррекции индивидуальной программы диетического питания	С
60	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-фтизиатра первичный пациентов с положительными результатами очаговой пробы с туберкулином и/или повышенным и/или очаговыми, инфильтративными изменениями в легких для решения вопроса о проведении химиопрофилактики или противотуберкулезной химиотерапии	С
61	Выполнена консультация с врачом ревматологического отделения у пациента с положительной внутрикожной пробой с туберкулином для решения вопроса о возможности продолжения канакинумабом	С
62	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-фтизиатра повторный для контроля /коррекции химиотерапии/химиопрофилактики	С
63	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-детского эндокринолога первичный в течение 2-х недель после выписки из стационара всем пациентам, с эндокринологической патологией с целью назначения индивидуальной программы, рекомендованной врачом-детским эндокринологом стационара	С
64	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-детского эндокринолога диспансерный пациентов, с эндокринологической патологией для контроля/коррекции индивидуальной программы терапии, рекомендованной врачом–детским эндокринологом стационара	С

65	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-ортопеда травматолога первичный пациентов с функциональной недостаточностью, нарушением роста костей в длину, подвывихами, болью в спине в течение 2-х нед после выписки из стационара	С
66	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-ортопеда травматолога диспансерный не реже 1 раза в 3 мес. в рамках диспансерного наблюдения для выявления функциональных нарушений и контроля проведения ортопедической коррекции	С
67	Выполнен прием (тестирование, консультация) медицинского психолога первичный в течение 2-х нед после выписки из стационара для разработки программы психологической реабилитации для всех детей старше 1 года и всех родителей (вне зависимости от возраста ребенка)	С
68	Выполнен прием (тестирование, консультация) медицинского психолога повторный всех детей старше 1 года и всех родителей (вне зависимости от возраста ребенка) после завершения программы психологической реабилитации для оценки ее эффективности	С
67	Выполнен прием (тестирование, консультация) медицинского психолога диспансерный не реже 1 раза в 3 мес. в рамках диспансерного наблюдения для тестирования психологического состояния всех детей старше 1 года и всех родителей (вне зависимости от возраста ребенка)	С
68	Выполнен прием (осмотр консультация) врача-физиотерапевта первичный пациентов с функциональной недостаточностью после выписки из стационара для разработки программы физиотерапевтических процедур в рамках программы медицинской реабилитации в течение 2-х нед после выписки из стационара	С
69	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача по ЛФК первичный пациентов с функциональной недостаточностью после выписки из стационара для разработки индивидуальной программы ЛФК в рамках программы медицинской реабилитации в течение 2-х нед после выписки из стационара	С
70	Выполнена программа медицинской реабилитации	С
71	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-физиотерапевта	С

	повторный для контроля эффективности индивидуальной программы реабилитации	
72	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача по ЛФК повторный для контроля эффективности индивидуальной программы реабилитации	С
73	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача по ЛФК диспансерный не реже 1 раза в 3 мес. в рамках диспансеризации	С
74	Выполнено направление в срочном порядке в ревматологическое отделение стационара, инициировавшего назначение канакинумаба, всех пациентов с установленным диагнозом CAPS при развитии обострения/осложнений болезни, сопутствующих заболеваний, осложнений/побочных эффектов/стойкой непереносимости канакинумаба для обследования и коррекции терапии на любом этапе лечения	С
75	Выполнено направление на плановую госпитализацию в ревматологическое отделение стационара, инициировавшего терапию канакинумабом, всех пациентов через 3 мес. после назначения терапии; через 6 мес. после назначения терапии и далее каждые 6 мес. для контроля эффективности и безопасности патогенетической терапии	С

Список литературы

- 1 Navallas M, Inarejos Clemente EJ, Iglesias E, *et al.* Autoinflammatory diseases in childhood, part 1: monogenic syndromes. *Pediatr Radiol* 2020;**50**:415–30. doi:10.1007/s00247-019-04536-9
- 2 Кузьмина НН, Салугина СО, Федоров ЕС. *Аутовоспалительные заболевания и синдромы у детей*. Москва: : ИМА-ПРЕСС 2012.
- 3 Efthimiou P, SpringerLink (Online service). *Auto-Inflammatory Syndromes Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. 2019.
- 4 Hashkes PJ, Laxer RM, Simon A, editors. *Textbook of Autoinflammation*. 1st ed. 2019. Cham: : Springer International Publishing : Imprint: Springer 2019. doi:10.1007/978-3-319-98605-0
- 5 Kuemmerle-Deschner JB. CAPS--pathogenesis, presentation and treatment of an autoinflammatory disease. *Semin Immunopathol* 2015;**37**:377–85. doi:10.1007/s00281-015-0491-7
- 6 Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, *et al.* *Textbook of pediatric rheumatology*. 8th ed. Philadelphia: : Elsevier, Inc 2020.
- 7 Levy R, Gérard L, Kuemmerle-Deschner J, *et al.* Phenotypic and genotypic characteristics of cryopyrin-associated periodic syndrome: a series of 136 patients from the Eurofever Registry. *Ann Rheum Dis* 2015;**74**:2043–9. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204991
- 8 Federici S, Martini A, Gattorno M. The Central Role of Anti-IL-1 Blockade in the Treatment of Monogenic and Multi-Factorial Autoinflammatory Diseases. *Front Immunol* 2013;**4**:351. doi:10.3389/fimmu.2013.00351
- 9 Gattorno M, Hofer M, Federici S, *et al.* Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Ann Rheum Dis* 2019;**78**:1025–32. doi:10.1136/annrheumdis-2019-215048
- 10 Federici S, Vanoni F, Ben-Chetrit E, *et al.* An International Delphi Survey for the Definition of New Classification Criteria for Familial Mediterranean Fever, Mevalonate Kinase Deficiency, TNF Receptor-associated Periodic Fever Syndromes, and Cryopyrin-associated Periodic Syndrome. *J Rheumatol* 2019;**46**:429–36. doi:10.3899/jrheum.180056
- 11 Kuemmerle-Deschner JB, Ozen S, Tyrrell PN, *et al.* Diagnostic criteria for cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Ann Rheum Dis* 2017;**76**:942–7. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209686
- 12 Terreri MTRA, Bernardo WM, Len CA, *et al.* Guidelines for the management and treatment of periodic fever syndromes: Cryopyrin-associated periodic syndromes (cryopyrinopathies - CAPS). *Rev Bras Reumatol* 2016;**56**:44–51. doi:10.1016/j.rbre.2015.08.020
- 13 Salugina SO, Fedorov ES, Kuzmina NN. Current approaches to diagnosis, treatment, and monitoring in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS). *Mod Rheumatol J* 2016;**10**:4–11. doi:10.14412/1996-7012-2016-2-4-11
- 14 Kümmerle-Deschner JB, Tyrrell PN, Reess F, *et al.* Risk factors for severe Muckle-Wells syndrome. *Arthritis Rheum* 2010;**62**:3783–91. doi:10.1002/art.27696
- 15 Hui A, Johnson LB, Greemberg R, *et al.* Severe cryopyrin-associated periodic syndrome first characterized by early childhood-onset sensorineural hearing loss - Case report and literature review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2019;**120**:68–72. doi:10.1016/j.ijporl.2019.01.037
- 16 Kilic H, Sahin S, Duman C, *et al.* Spectrum of the neurologic manifestations in childhood-onset cryopyrin-associated periodic syndrome. *Eur J Paediatr Neurol EJPN Off J Eur Paediatr Neurol Soc* 2019;**23**:466–72. doi:10.1016/j.ejpn.2019.03.006
- 17 Рамеев ВВ, Симонян АХ, Саркисова ИА, *et al.* Амилоидоз и наследственные периодические аутовоспалительные заболевания. *Клиницист* 2008;**3**. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=14310188> (accessed 28 May 2021).
- 18 Лопаткин НА. Хроническая почечная недостаточность. In: *Урология*. Москва: : Медицина 1995. 471–85.

- 19 Lane T, Loeffler JM, Rowczenio DM, *et al.* AA amyloidosis complicating the hereditary periodic fever syndromes. *Arthritis Rheum* 2013;**65**:1116–21. doi:10.1002/art.37827
- 20 Vinceneux P, Pouchot J. [From familial Mediterranean fever to amyloidosis]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983 2005;**34**:958–66. doi:10.1016/s0755-4982(05)84087-4
- 21 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter* 2013;**3**:1–150.
- 22 ter Haar NM, Oswald M, Jeyaratnam J, *et al.* Recommendations for the management of autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis* 2015;**74**:1636–44. doi:10.1136/annrheumdis-2015-207546
- 23 De Benedetti F, Gattorno M, Anton J, *et al.* Canakinumab for the Treatment of Autoinflammatory Recurrent Fever Syndromes. *N Engl J Med* 2018;**378**:1908–19. doi:10.1056/NEJMoa1706314
- 24 Jaeger VK, Hoffman HM, van der Poll T, *et al.* Safety of vaccinations in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: a prospective registry based study. *Rheumatol Oxf Engl* 2017;**56**:1484–91. doi:10.1093/rheumatology/kex185
- 25 Russo RAG, Melo-Gomes S, Lachmann HJ, *et al.* Efficacy and safety of canakinumab therapy in paediatric patients with cryopyrin-associated periodic syndrome: a single-centre, real-world experience. *Rheumatol Oxf Engl* 2014;**53**:665–70. doi:10.1093/rheumatology/ket415
- 26 ter Haar NM, Annink KV, Al-Mayouf SM, *et al.* Development of the autoinflammatory disease damage index (ADDI). *Ann Rheum Dis* 2017;**76**:821–30. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210092
- 27 Ter Haar N, Lachmann H, Özen S, *et al.* Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis* 2013;**72**:678–85. doi:10.1136/annrheumdis-2011-201268
- 28 Lachmann HJ, Goodman HJB, Gilbertson JA, *et al.* Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med* 2007;**356**:2361–71. doi:10.1056/NEJMoa070265
- 29 Баранов АА, Алексеева ЕИ, editors. *Ревматические болезни у детей*. Москва: : ПедиатрЪ 2016.
- 30 Рамеев ВВ, Козловская ЛВ, Саркисова ИА. Амилоидоз: вопросы диагностики и лечения. *Клиницист* 2006;;35–41.
- 31 Federici S, Gattorno M. A practical approach to the diagnosis of autoinflammatory diseases in childhood. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2014;**28**:263–76. doi:10.1016/j.berh.2014.05.005
- 32 Sag E, Bilginer Y, Ozen S. Autoinflammatory Diseases with Periodic Fevers. *Curr Rheumatol Rep* 2017;**19**:41. doi:10.1007/s11926-017-0670-8
- 33 Davis MDP, van der Hilst JCH. Mimickers of Urticaria: Urticarial Vasculitis and Autoinflammatory Diseases. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;**6**:1162–70. doi:10.1016/j.jaip.2018.05.006
- 34 Welzel T, Kuemmerle-Deschner JB. Diagnosis and Management of the Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes (CAPS): What Do We Know Today? *J Clin Med* 2021;**10**:128. doi:10.3390/jcm10010128
- 35 Georjin-Lavialle S, Fayand A, Rodrigues F, *et al.* Autoinflammatory diseases: State of the art. *Presse Médicale* 2019;**48**:e25–48. doi:10.1016/j.lpm.2018.12.003
- 36 Hawkins PN, Lachmann HJ, Aganna E, *et al.* Spectrum of clinical features in Muckle-Wells syndrome and response to anakinra. *Arthritis Rheum* 2004;**50**:607–12. doi:10.1002/art.20033
- 37 Li C, Tan X, Zhang J, *et al.* Gene mutations and clinical phenotypes in 15 Chinese children with cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Sci China Life Sci* 2017;**60**:1436–44. doi:10.1007/s11427-017-9246-4
- 38 Wittkowski H, Kuemmerle-Deschner JB, Austermann J, *et al.* MRP8 and MRP14, phagocyte-specific danger signals, are sensitive biomarkers of disease activity in cryopyrin-

- associated periodic syndromes. *Ann Rheum Dis* 2011;**70**:2075–81. doi:10.1136/ard.2011.152496
- 39 Soon GS, Laxer RM. Approach to recurrent fever in childhood. *Can Fam Physician Med Fam Can* 2017;**63**:756–62.
- 40 Cantarini L, Rigante D, Brizi MG, *et al.* Clinical and biochemical landmarks in systemic autoinflammatory diseases. *Ann Med* 2012;**44**:664–73. doi:10.3109/07853890.2011.598546
- 41 Long SS. Distinguishing among prolonged, recurrent, and periodic fever syndromes: approach of a pediatric infectious diseases subspecialist. *Pediatr Clin North Am* 2005;**52**:811–35, vii. doi:10.1016/j.pcl.2005.02.007
- 42 Ahmadinejad Z, Mansori S, Ziaee V, *et al.* Periodic Fever: a review on clinical, management and guideline for Iranian patients - part I. *Iran J Pediatr* 2014;**24**:1–13.
- 43 Karatay S, Yildirim K, Erdal A, *et al.* Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies are not associated with familial Mediterranean fever. *J Back Musculoskelet Rehabil* 2010;**23**:21–3. doi:10.3233/BMR-2010-0243
- 44 Uyanik A, Albayrak F, Uyanik MH, *et al.* Antibodies directed to cyclic citrullinated peptides in familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2010;**30**:467–71. doi:10.1007/s00296-009-0993-5
- 45 Kholoussi S, Kholoussi N, Zaki ME, *et al.* Immunological Evaluation in Patients with Familial Mediterranean fever. *Open Access Maced J Med Sci* 2018;**6**:310–3. doi:10.3889/oamjms.2018.079
- 46 Howell MD, Davis AM. Management of Sepsis and Septic Shock. *JAMA* 2017;**317**:847. doi:10.1001/jama.2017.0131
- 47 Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, *et al.* Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Intensive Care Med* 2020;**46**:10–67. doi:10.1007/s00134-019-05878-6
- 48 Щербина АЮ. Первичные иммунодефициты -реалии XXI века. *Вопросы Гематологиионкологии И Иммунопатологии В Педиатрии* 2016;**15**:8–9. doi:10.24287/1726-1708-2016-15-1-8-9
- 49 Аксенова ВА, Барышников ЛА, Клевно НИ, *et al.* Новые возможности скрининга и диагностики различных проявлений туберкулезной инфекции у детей и подростков в России. *Вопросы Современной Педиатрии* 2011;**10**:16–22.
- 50 García-Basteiro AL, DiNardo A, Saavedra B, *et al.* Point of care diagnostics for tuberculosis. *Pulmonology* 2018;**24**:73–85. doi:10.1016/j.rppnen.2017.12.002
- 51 Selmi C, Gershwin ME. Diagnosis and classification of reactive arthritis. *Autoimmun Rev* 2014;**13**:546–9. doi:10.1016/j.autrev.2014.01.005
- 52 Behringer J, Ryan M, Miller M, *et al.* Magnetic resonance imaging findings in a patient with cryopyrin-associated periodic syndrome: A rare hereditary multi-system inflammatory disorder. *Neuroradiol J* 2019;**32**:420–5. doi:10.1177/1971400919863712
- 53 Sood SK. Lyme disease in children. *Infect Dis Clin North Am* 2015;**29**:281–94. doi:10.1016/j.idc.2015.02.011
- 54 McAuley JB. Toxoplasmosis in Children: *Pediatr Infect Dis J* 2008;**27**:161–2. doi:10.1097/INF.0b013e3181658abb
- 55 Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, *et al.* Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn’s disease. *J Crohns Colitis* Published Online First: 5 June 2014. doi:10.1016/j.crohns.2014.04.005
- 56 Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, *et al.* Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care—An Evidence-based Guideline From European Crohn’s and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;**67**:257–91. doi:10.1097/MPG.0000000000002035
- 57 McCrindle BW, Cifra B. The role of echocardiography in Kawasaki disease. *Int J*

- Rheum Dis* 2018;**21**:50–5. doi:10.1111/1756-185X.13216
- 58 Ziegeler K, Eshed I, Diekhoff T, *et al.* Imaging of Joints and Bones in Autoinflammation. *J Clin Med* 2020;**9**. doi:10.3390/jcm9124074
- 59 Houx L, Hachulla E, Kone-Paut I, *et al.* Musculoskeletal symptoms in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: a large database study. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ* 2015;**67**:3027–36. doi:10.1002/art.39292
- 60 Zaki FM, Sridharan R, Pei TS, *et al.* NOMID: the radiographic and MRI features and review of literature. *J Radiol Case Rep* 2012;**6**:1–8. doi:10.3941/jrcr.v6i3.745
- 61 Alexeeva EI. Juvenile idiopathic arthritis: clinical picture, diagnosis, treatment. *Curr Pediatr* 2015;**14**:78–94. doi:10.15690/vsp.v14i1.1266
- 62 Tutar E, Kutluk G, Bayrak NA, *et al.* What is the diagnostic utility of endoscopic scoring systems in children? *Turk J Gastroenterol* 2009;**24**:22–9. doi:10.4318/tjg.2013.0700
- 63 Sierra D, Wood M, Kolli S, *et al.* Pediatric Gastritis, Gastropathy, and Peptic Ulcer Disease. *Pediatr Rev* 2018;**39**:542–9. doi:10.1542/pir.2017-0234
- 64 Jones NL, Koletzko S, Goodman K, *et al.* Joint ESPGHAN/NASPGHAN Guidelines for the Management of Helicobacter pylori in Children and Adolescents (Update 2016). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;**64**:991–1003. doi:10.1097/MPG.0000000000001594
- 65 Blank N, Schönland SO. [Autoinflammatory syndromes and AA amyloidosis]. *Z Rheumatol* 2020;**79**:649–59. doi:10.1007/s00393-020-00778-3
- 66 den Braber-Ymker M, Heijker S, Lammens M, *et al.* Intestinal involvement in amyloidosis is a sequential process. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc* 2018;**30**:e13469. doi:10.1111/nmo.13469
- 67 Allen-Rhoades W, Whittle SB, Rainusso N. Pediatric Solid Tumors in Children and Adolescents: An Overview. *Pediatr Rev* 2018;**39**:444–53. doi:10.1542/pir.2017-0268
- 68 Zucker EJ, Lee EY, Restrepo R, *et al.* Hip disorders in children. *AJR Am J Roentgenol* 2013;**201**:W776–796. doi:10.2214/AJR.13.10623
- 69 Umutlu L, Beyer T, Grueneisen JS, *et al.* Whole-Body [18F]-FDG-PET/MRI for Oncology: A Consensus Recommendation. *ROFO Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed* 2019;**191**:289–97. doi:10.1055/a-0828-8654
- 70 Castellano A, Falini A. Progress in neuro-imaging of brain tumors. *Curr Opin Oncol* 2016;**28**:484–93. doi:10.1097/CCO.0000000000000328
- 71 Montealegre Sánchez GA, Hashkes PJ. Neurological manifestations of the Mendelian-inherited autoinflammatory syndromes. *Dev Med Child Neurol* 2009;**51**:420–8. doi:10.1111/j.1469-8749.2009.03336.x
- 72 Gupta N, Kaur H, Wajid S. Renal amyloidosis: an update on diagnosis and pathogenesis. *Protoplasma* 2020;**257**:1259–76. doi:10.1007/s00709-020-01513-0
- 73 Olmedilla G, Undaondo C, Vasquez W, *et al.* Metastatic Malignant Peritoneal Mesothelioma Mimicking an Autoinflammatory Syndrome in a 12-Year-Old Boy. *Pediatr Dev Pathol Off J Soc Pediatr Pathol Paediatr Pathol Soc* 2021;:10935266211008438. doi:10.1177/10935266211008438
- 74 Ahmadi N, Brewer CC, Zalewski C, *et al.* Cryopyrin-associated periodic syndromes: otolaryngologic and audiologic manifestations. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg* 2011;**145**:295–302. doi:10.1177/0194599811402296
- 75 Oberg TJ, Vitale AT, Hoffman RO, *et al.* Cryopyrin-associated periodic syndromes and the eye. *Ocul Immunol Inflamm* 2013;**21**:306–9. doi:10.3109/09273948.2013.765016
- 76 Stucki G, Kroeling P. Physical therapy and rehabilitation in the management of rheumatic disorders. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 2000;**14**:751–71. doi:10.1053/berh.2000.0111
- 77 Luttosch F, Baerwald C. [Rehabilitation in rheumatology]. *Internist* 2010;**51**:1239–45. doi:10.1007/s00108-010-2626-1
- 78 Hynes L, Saetes S, McGuire B, *et al.* Child and Family Adaptation to Juvenile Idiopathic Arthritis—A Systematic Review of the Role of Resilience Resources and

Mechanisms. *Front Psychol* 2019;**10**:2445. doi:10.3389/fpsyg.2019.02445

79 Henderson LA, Cron RQ. Macrophage Activation Syndrome and Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Childhood Inflammatory Disorders: Diagnosis and Management. *Paediatr Drugs* 2020;**22**:29–44. doi:10.1007/s40272-019-00367-1

80 Ravelli A, Davì S, Minoia F, et al. Macrophage Activation Syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am* 2015;**29**:927–41. doi:10.1016/j.hoc.2015.06.010

81 Rigante D, Emmi G, Fastiggi M, et al. Macrophage activation syndrome in the course of monogenic autoinflammatory disorders. *Clin Rheumatol* 2015;**34**:1333–9. doi:10.1007/s10067-015-2923-0

82 Тепаев РФ. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания у детей. Диагностика и лечение. *Педиатрическая Фармакология* 2010;**7**:27–31.

83 Oren H, Cingöz I, Duman M, et al. Disseminated intravascular coagulation in pediatric patients: clinical and laboratory features and prognostic factors influencing the survival. *Pediatr Hematol Oncol* 2005;**22**:679–88. doi:10.1080/08880010500278749

84 Rajagopal R, Thachil J, Monagle P. Disseminated intravascular coagulation in paediatrics. *Arch Dis Child* 2017;**102**:187–93. doi:10.1136/archdischild-2016-311053

85 Valade S, Mariotte E, Azoulay E. Coagulation Disorders in Hemophagocytic Lymphohistiocytosis/Macrophage Activation Syndrome. *Crit Care Clin* 2020;**36**:415–26. doi:10.1016/j.ccc.2019.12.004

86 Sharma AP, Norozi K, Grattan M, et al. Diagnosis of Pediatric Hypertension: European Society of Hypertension-Recommended 24-Hour vs. 24-Hour-Day-Night Ambulatory Blood Pressure Thresholds. *Am J Hypertens* 2021;**34**:198–206. doi:10.1093/ajh/hpaa161

87 Sandau KE, Funk M, Auerbach A, et al. Update to Practice Standards for Electrocardiographic Monitoring in Hospital Settings: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2017;**136**:e273–344. doi:10.1161/CIR.0000000000000527

88 Conklin AI, Hong J. Obesity prevention in corticosteroid-treated patients: Use and effectiveness of strategies for weight management. *Clin Obes* 2019;**9**:e12312. doi:10.1111/cob.12312

89 Sherman JM, Sood SK. Current challenges in the diagnosis and management of fever. *Curr Opin Pediatr* 2012;**24**:400–6. doi:10.1097/MOP.0b013e32835333e3

90 Ter Haar NM, Frenkel J. Treatment of hereditary autoinflammatory diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2014;**26**:252–8. doi:10.1097/BOR.0000000000000059

91 Jiménez Treviño S, Ramos Polo E. [CAPS treatment]. *Med Clin (Barc)* 2011;**136 Suppl 1**:29–33. doi:10.1016/S0025-7753(11)70006-9

92 Kanariou M, Tantou S, Varela I, et al. Successful management of cryopyrin-associated periodic syndrome with canakinumab in infancy. *Pediatrics* 2014;**134**:e1468-1473. doi:10.1542/peds.2013-3185

93 Kone-Paut I, Quartier P, Fain O, et al. Real-World Experience and Impact of Canakinumab in Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome: Results From a French Observational Study. *Arthritis Care Res* 2017;**69**:903–11. doi:10.1002/acr.23083

94 Koné-Paut I, Galeotti C. Current treatment recommendations and considerations for cryopyrin-associated periodic syndrome. *Expert Rev Clin Immunol* 2015;**11**:1083–92. doi:10.1586/1744666X.2015.1077702

95 Yokota S, Imagawa T, Nishikomori R, et al. Long-term safety and efficacy of canakinumab in cryopyrin-associated periodic syndrome: results from an open-label, phase III pivotal study in Japanese patients. *Clin Exp Rheumatol* 2017;**35 Suppl 108**:19–26.

96 Imagawa T, Nishikomori R, Takada H, et al. Safety and efficacy of canakinumab in Japanese patients with phenotypes of cryopyrin-associated periodic syndrome as established in the first open-label, phase-3 pivotal study (24-week results). *Clin Exp Rheumatol* 2013;**31**:302–9.

97 Kuemmerle-Deschner JB, Gautam R, George AT, et al. A systematic literature review

of efficacy, effectiveness and safety of biologic therapies for treatment of familial Mediterranean fever. *Rheumatol Oxf Engl* 2020;**59**:2711–24. doi:10.1093/rheumatology/keaa205

98 Brogan PA, Hofer M, Kuemmerle-Deschner JB, *et al.* Rapid and Sustained Long-Term Efficacy and Safety of Canakinumab in Patients With Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome Ages Five Years and Younger. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ* 2019;**71**:1955–63. doi:10.1002/art.41004

99 Kuemmerle-Deschner JB, Hachulla E, Cartwright R, *et al.* Two-year results from an open-label, multicentre, phase III study evaluating the safety and efficacy of canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome across different severity phenotypes. *Ann Rheum Dis* 2011;**70**:2095–102. doi:10.1136/ard.2011.152728

100 Piram M, Frenkel J, Gattorno M, *et al.* A preliminary score for the assessment of disease activity in hereditary recurrent fevers: results from the AIDAI (Auto-Inflammatory Diseases Activity Index) Consensus Conference. *Ann Rheum Dis* 2011;**70**:309–14. doi:10.1136/ard.2010.132613

101 Piram M, Koné-Paut I, Lachmann HJ, *et al.* Validation of the Auto-Inflammatory Diseases Activity Index (AIDAI) for hereditary recurrent fever syndromes. *Ann Rheum Dis* 2014;**73**:2168–73. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203666

102 Grom AA, Horne A, De Benedetti F. Macrophage activation syndrome in the era of biologic therapy. *Nat Rev Rheumatol* 2016;**12**:259–68. doi:10.1038/nrrheum.2015.179

103 La Rosée P, Horne A, Hines M, *et al.* Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood* 2019;**133**:2465–77. doi:10.1182/blood.2018894618

104 Aizawa-Yashiro T, Oki E, Tsuruga K, *et al.* Intravenous immunoglobulin therapy leading to dramatic improvement in a patient with systemic juvenile idiopathic arthritis and severe pericarditis resistant to steroid pulse therapy. *Rheumatol Int* 2012;**32**:1359–61. doi:10.1007/s00296-010-1413-6

105 Georgiadou S, Gatselis NK, Stefos A, *et al.* Efficient management of secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis with intravenous steroids and γ -immunoglobulin infusions. *World J Clin Cases* 2019;**7**:3394–406. doi:10.12998/wjcc.v7.i21.3394

106 Roifman CM. Use of intravenous immune globulin in the therapy of children with rheumatological diseases. *J Clin Immunol* 1995;**15**:42S–51S. doi:10.1007/bf01540893

107 Siberry GK, Abzug MJ, Nachman S, *et al.* Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Exposed and HIV-Infected Children: Recommendations from the National Institutes of Health, Centers for Disease Control and Prevention, the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the American Academy of Pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 2013;**32**:i. doi:10.1097/01.inf.0000437856.09540.11

108 Green H, Paul M, Vidal L, *et al.* Prophylaxis of Pneumocystis pneumonia in immunocompromised non-HIV-infected patients: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc* 2007;**82**:1052–9. doi:10.4065/82.9.1052

109 Sulieman SE, Metjian TA, Zaoutis TE, *et al.* Pneumocystis Pneumonia: Epidemiology and Options for Prophylaxis in Non-HIV Immunocompromised Pediatric Patients. *Curr Fungal Infect Rep* 2014;**8**:45–55. doi:10.1007/s12281-014-0177-y

110 Abe Y, Fujibayashi K, Nishizaki Y, *et al.* Conventional-dose Versus Half-dose Sulfamethoxazole-trimethoprim for the Prophylaxis of Pneumocystis Pneumonia in Patients with Systemic Rheumatic Disease: A Non-blind, Randomized Controlled Trial. *Acta Med Okayama* 2019;**73**:85–9. doi:10.18926/AMO/56464

111 Ghembaza A, Vautier M, Cacoub P, *et al.* Risk Factors and Prevention of Pneumocystis jirovecii Pneumonia in Patients With Autoimmune and Inflammatory Diseases. *Chest* 2020;**158**:2323–32. doi:10.1016/j.chest.2020.05.558

112 Jiang X, Mei X, Feng D, *et al.* Prophylaxis and Treatment of Pneumocystis jirovecii

- Pneumonia in Lymphoma Patients Subjected to Rituximab-Contained Therapy: A Systemic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2015;**10**:e0122171. doi:10.1371/journal.pone.0122171
- 113 Kitazawa T, Seo K, Yoshino Y, *et al.* Efficacies of atovaquone, pentamidine, and trimethoprim/sulfamethoxazole for the prevention of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with connective tissue diseases. *J Infect Chemother Off J Jpn Soc Chemother* 2019;**25**:351–4. doi:10.1016/j.jiac.2019.01.005
- 114 Park JW, Curtis JR, Kim MJ, *et al.* *Pneumocystis pneumonia* in patients with rheumatic diseases receiving prolonged, non-high-dose steroids-clinical implication of primary prophylaxis using trimethoprim-sulfamethoxazole. *Arthritis Res Ther* 2019;**21**:207. doi:10.1186/s13075-019-1996-6
- 115 What's New Adult and Adolescent Opportunistic Infection. AIDSinfo. <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/4/adult-and-adolescent-opportunistic-infection/392/whats-new> (accessed 14 Apr 2020).
- 116 Demirkol D, Yildizdas D, Bayrakci B, *et al.* Hyperferritinemia in the critically ill child with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis/sepsis/multiple organ dysfunction syndrome/macrophage activation syndrome: what is the treatment? *Crit Care Lond Engl* 2012;**16**:R52. doi:10.1186/cc11256
- 117 Henter J-I, Horne A, Aricó M, *et al.* HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007;**48**:124–31. doi:10.1002/pbc.21039
- 118 Ekinci RMK, Balci S, Bisgin A, *et al.* The contribution of diet preference to the disease course in children with familial Mediterranean fever: a cross-sectional study. *Reumatologia* 2020;**58**:81–6. doi:10.5114/reum.2020.95361
- 119 Kazem Y, Zarouk WA, Hamed K, *et al.* The Effect of Anti-inflammatory Diet and Vitamin D Supplementation on the Amelioration of the Clinical Status and Cognitive functions of Familial Mediterranean Fever Patients. *Kobe J Med Sci* 2021;**66**:E159–65.
- 120 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**:39–52. doi:10.1136/annrheumdis-2019-215882
- 121 Bongiovanni A, Recine F, Fausti V, *et al.* Clinical role of filgrastim in the management of patients at risk of prolonged severe neutropenia: An evidence-based review. *Int J Clin Pract* 2019;**73**:e13404. doi:10.1111/ijcp.13404
- 122 Dale DC, Crawford J, Klippel Z, *et al.* A systematic literature review of the efficacy, effectiveness, and safety of filgrastim. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer* 2018;**26**:7–20. doi:10.1007/s00520-017-3854-x
- 123 Foran JM, Norton AJ, Micallef IN, *et al.* Loss of CD20 expression following treatment with rituximab (chimaeric monoclonal anti-CD20): a retrospective cohort analysis. *Br J Haematol* 2001;**114**:881–3. doi:10.1046/j.1365-2141.2001.03019.x
- 124 Leuvenink R, Aeschlimann F, Baer W, *et al.* Clinical course and therapeutic approach to varicella zoster virus infection in children with rheumatic autoimmune diseases under immunosuppression. *Pediatr Rheumatol Online J* 2016;**14**:34. doi:10.1186/s12969-016-0095-3
- 125 Eisenstein EM, Wolf DG. Cytomegalovirus infection in pediatric rheumatic diseases: a review. *Pediatr Rheumatol Online J* 2010;**8**:17. doi:10.1186/1546-0096-8-17
- 126 Adler SP, Marshall B. Cytomegalovirus infections. *Pediatr Rev* 2007;**28**:92–100. doi:10.1542/pir.28-3-92
- 127 Whyte LA, Al-Araji RA, McLoughlin LM. Guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2015;**100**:308–12. doi:10.1136/archdischild-2014-307253
- 128 Otomo S, Yamamura J-I, Hayashi E, *et al.* Analysis of children with *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* respiratory infections by real-time PCR assay and serological tests. *APMIS Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 2008;**116**:477–83. doi:10.1111/j.1600-0463.2008.00973.x

- 129 Pneumonia in Immunocompromised Patients: Overview, Causes of Pneumonia, HIV/AIDS. Published Online First: 26 June 2021. <https://emedicine.medscape.com/article/807846-overview#a11>. (accessed 10 Aug 2021).
- 130 Buckley L, Guyatt G, Fink HA, *et al.* 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ* 2017;**69**:1521–37. doi:10.1002/art.40137
- 131 Galindo-Zavala R, Bou-Torrent R, Magallares-López B, *et al.* Expert panel consensus recommendations for diagnosis and treatment of secondary osteoporosis in children. *Pediatr Rheumatol Online J* 2020;**18**:20. doi:10.1186/s12969-020-0411-9
- 132 Zhang Y, Milojevic D. Protecting Bone Health in Pediatric Rheumatic Diseases: Pharmacological Considerations. *Paediatr Drugs* 2017;**19**:193–211. doi:10.1007/s40272-017-0219-3
- 133 van Raalte DH, Diamant M. Steroid diabetes: from mechanism to treatment? *Neth J Med* 2014;**72**:62–72.
- 134 Huber BM, Bolt IB, Sauvain M-J, *et al.* Adrenal insufficiency after glucocorticoid withdrawal in children with rheumatic diseases. *Acta Paediatr Oslo Nor 1992* 2010;**99**:1889–93. doi:10.1111/j.1651-2227.2010.01936.x
- 135 Ahmet A, Brienza V, Tran A, *et al.* Frequency and Duration of Adrenal Suppression Following Glucocorticoid Therapy in Children With Rheumatic Diseases. *Arthritis Care Res* 2017;**69**:1224–30. doi:10.1002/acr.23123
- 136 Takken T, Van Brussel M, Engelbert RHH, *et al.* Exercise therapy in juvenile idiopathic arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* Published Online First: 23 April 2008. doi:10.1002/14651858.CD005954.pub2
- 137 Koç R, Sönmez HE, Çakan M, *et al.* Drug reactions in children with rheumatic diseases receiving parenteral therapies: 9 years' experience of a tertiary pediatric rheumatology center. *Rheumatol Int* Published Online First: 21 December 2019. doi:10.1007/s00296-019-04498-z
- 138 de Camargo MC, Barros BCA, Fulone I, *et al.* Adverse Events in Patients With Rheumatoid Arthritis and Psoriatic Arthritis Receiving Long-Term Biological Agents in a Real-Life Setting. *Front Pharmacol* 2019;**10**:965. doi:10.3389/fphar.2019.00965
- 139 Jeyaratnam J, Ter Haar NM, Lachmann HJ, *et al.* The safety of live-attenuated vaccines in patients using IL-1 or IL-6 blockade: an international survey. *Pediatr Rheumatol Online J* 2018;**16**:19. doi:10.1186/s12969-018-0235-z
- 140 Adesoye A, Nwachukwu L, Adigun M, *et al.* Varicella-Zoster Virus Infection in Children and Adolescents. *US Pharm* 2014;**39**:39–43.
- 141 *Textbook of Pediatric Rheumatology*. Elsevier 2016. doi:10.1016/C2012-0-00349-3
- 142 Kuemmerle-Deschner JB, Hofer F, Endres T, *et al.* Real-life effectiveness of canakinumab in cryopyrin-associated periodic syndrome. *Rheumatol Oxf Engl* 2016;**55**:689–96. doi:10.1093/rheumatology/kev416
- 143 Marsaud C, Marie I, Koné-Paut I. Longterm followup of quality of life in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome treated with canakinumab, an anti-interleukin 1 β monoclonal antibody. *J Rheumatol* 2014;**41**:1721–2. doi:10.3899/jrheum.131291
- 144 Mulders-Manders CM, Kanters TA, van Daele PLA, *et al.* Decreased quality of life and societal impact of cryopyrin-associated periodic syndrome treated with canakinumab: a questionnaire based cohort study. *Orphanet J Rare Dis* 2018;**13**:59. doi:10.1186/s13023-018-0799-1

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке к пересмотру клинических рекомендаций

Данные клинические рекомендации подготовлены профессиональными ассоциациями: Ассоциацией детских ревматологов и Ассоциацией медицинских генетиков.

Утверждены рабочей группой Ассоциации детских ревматологов и Ассоциации медицинских генетиков.

Рабочая группа Ассоциации детских ревматологов:

- 1. Алексеева Е. И., д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН**
- 2. Салугина С.О., д.м.н.**
- 3. Дворяковская Т.М., д.м.н.**
- 4. Федоров Е.С., к.м.н.**
- 5. Шилькрот И.Ю., к.м.н.**
- 6. Валиева С.И., д.м.н.**
- 7. Сурков А.Г., к.м.н.**
- 8. Костик М.М., д.м.н.**
- 9. Никишина И.П., к.м.н.**
- 10. Ушакова С.А., д.м.н., профессор**
- 11. Ульянова Е.А., к.м.н.**
- 12. Глазырина Г.А., к.м.н.**
- 13. Жолобова Е.С., д.м.н., профессор**
- 14. Сударева О.О., к.м.н.**
- 15. Игишева Л.Н., д.м.н., доцент**
- 16. Лигостаева Е.А., к.м.н.**
- 17. Малиевский В.А., д.м.н., профессор**
- 18. Криулин И.А., младший научный сотрудник**
- 19. Синельникова Т. Ю., врач-ординатор**

Рабочая группа Ассоциации медицинских генетиков:

- 1. Куцев С.И., д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН**
- 2. Захарова И.Ю., д.м.н.**
- 3. Поляков А.В., д.б.н.**

Конфликт интересов: члены рабочей группы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория

1. Врачи-педиатры
2. Врачи-ревматологи детских ревматологических отделений
3. Врачи-ревматологи детских ревматологических кабинетов детских поликлиник
4. Врачи-нефрологи детских нефрологических отделений
5. Врачи-нефрологи детских поликлиник
6. Врачи – медицинские генетики
7. Врачи-детские хирурги
8. Врачи-иммунологи
9. Медицинские психологи
10. Студенты медицинских ВУЗов
11. Обучающиеся в ординатуре

Методы, используемые для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для оценки качества и силы доказательств: доказательной базой для рекомендаций, являются публикации, вошедшие в Кохрейновскую библиотеку, базы данных EMBASE, MEDLINE и PubMed. Глубина поиска – 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой.

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры опубликованных мета-анализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь, влияет на силу рекомендаций.

Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо. Любые различия в оценках обсуждались всей группой авторов в полном составе. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

Таблицы доказательств: заполнялись авторами клинических рекомендаций.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций: консенсус экспертов.

Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций

- Внешняя экспертная оценка.
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых, прежде всего, попросили прокомментировать, насколько доступна для понимания интерпретация доказательств, лежащая в основе рекомендаций.

От детских ревматологов первичного звена получены комментарии в отношении доходчивости изложения важности предлагаемых рекомендаций, как инструмента повседневной практики.

Все комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались авторами рекомендаций. Каждый пункт обсуждался в отдельности.

Консультация и экспертная оценка

Проект рекомендаций был рецензирован независимыми экспертами, которые, оценивали доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Авторский коллектив

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Клинические рекомендации созданы на основании систематического обзора литературы 1992-2021гг. Medline (Pubmed version), Embase (Dialog version) и Cochrane Library databases, с использованием созданных протоколов современных международных клинических рекомендаций по диагностике, лечению и ведению пациентов с ревматическими болезнями.

ССЛ относится к редким наследственным заболеваниям, что исключает возможность проведения больших когортных и рандомизированных контролируемых исследований и для создания протоколов диагностики и терапии используются лишь тематические исследования экспертов, опубликованные в последние два десятилетия.

Основные рекомендации

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Препарат (МНН)	Механизм действия	Схемы назначения	Противопоказания, особые указания, побочные эффекты	Показания к применению в соответствии с инструкцией к препарату	Режим дозирования в соответствии с инструкцией
<p>Диклофенак</p>	<p>Неизбирательное угнетение активности циклооксигеназы 1 и 2, что ведет к нарушению синтеза арахидоновой кислоты, снижению синтеза простагландинов, простациклина, тромбоксана</p>	<ul style="list-style-type: none"> - с возраста 1 года в супп. рег rectum в дозе 0,5–3 мг/кг/сутки - с возраста 6 лет в дозе 2–3 мг/кг/сутки - в виде в/м инъекций (разрешен с 18 лет) 	<ul style="list-style-type: none"> - гиперчувствительность (в т.ч. к другим НПВС или вспомогательным компонентам) - непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией (для МЕЛОКСИКАМА) - эрозивно-язвенные поражения ЖКТ (в фазе обострения); - кровотечения из ЖКТ, ВЗК в фазе обострения (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона); - тяжелая печеночная недостаточность или заболевания печени в острый период; - тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин); 	<ul style="list-style-type: none"> - Воспалительные и дегенеративные заболевания опорно-двигательного аппарата, в том числе: - ревматоидный, ювенильный, хронический артрит; - анкилозирующий спондилит и другие спондилоартропатии; - остеоартроз; - подагрический артрит; - бурсит, - тендовагинит; - болевой синдром со стороны позвоночника (люмбаго, ишиалгия, оссалгия, невралгия, миалгия, артралгия, радикулит); - посттравматический послеоперационный болевой синдром, сопровождающийся воспалением (например, в стоматологии и ортопедии); 	<p>Детям в возрасте 1 года и старше препарат назначают в дозе из расчета 0.5–2 мг/кг массы тела/сут (в 2–3 приема, в зависимости от тяжести заболевания).</p> <p>Для лечения ревматоидного артрита суточная доза может быть максимально увеличена до 3 мг/кг (в несколько приемов). Максимальная суточная доза - 150 мг.</p> <p>Препарат в форме таблеток пролонгированного действия не следует применять у детей и подростков в возрасте до 18 лет.</p> <p>Диклофенак не следует применять в/м у детей и подростков младше 18 лет в связи с</p>

			<p>- прогрессирующие заболевания почек;</p> <p>- гиперкалиемия;</p> <p>- бронхообструкция, ринит, крапивница, спровоцированные приемом ацетилсалициловой кислоты или другими НПВП (в т.ч. в анамнезе);</p> <p>- нарушение кроветворения, нарушения гемостаза (в т.ч. гемофилия);</p> <p>- беременность (III триместр);</p> <p>- период лактации;</p> <p>- для в/м инъекций детский возраст (до 18 лет);</p> <p>- период после проведения аортокоронарного шунтирования.</p>	<p>- альгодисменорея;</p> <p>- воспалительные процессы в малом тазу (в т.ч. аднексит);</p> <p>-инфекционно-воспалительные заболевания ЛОР-органов с выраженным болевым синдромом (в составе комплексной терапии): фарингит, тонзиллит, отит.</p>	<p>трудностью дозирования препарата.</p>
Ибупрофен	<p>Неизбирательное угнетение активности циклооксигеназы 1 и 2.</p> <p>Механизм действия ибупрофена обусловлен торможением синтеза простагландинов</p>	<p>- с возраста 3 мес. в суспензии для приема внутрь до 30 мг/кг/сут в 3–4 приема; с интервалами между приемами препарата 6–8 ч</p> <p>- с возраста 6 лет в таблетках до 30 мг/кг/сут в 3–4 приема; с интервалами между приемами препарата 6–8 ч</p>	<p>- период после проведения аортокоронарного шунтирования.</p>	<p>Применяют у детей с 3 месяцев жизни до 12 лет для симптоматического лечения в качестве жаропонижающего средства при острых респираторных заболеваниях (в том числе, гриппе), детских инфекциях, других инфекционно-воспалительных заболеваниях и пост прививочных реакциях, сопровождающихся повышением температуры тела.</p> <p>Препарат применяют как симптоматическое обезболивающее средство при болевом синдроме слабой или умеренной интенсивности, в том числе:</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Доза зависит от массы тела и возраста ребенка и составляет в среднем 7–10 мг/кг массы тела ребенка. • Максимальная суточная доза - 30 мг/кг массы тела ребенка. • Не рекомендуется повторный прием препарата ранее, чем через 6 часов.

				<p>зубной боли, головной боли, мигрени, невралгиях, боли в ушах, боли в горле, боли при растяжении связок, мышечной боли, ревматической боли, боли в суставах.</p> <p>Препарат предназначен для симптоматической терапии, уменьшения боли и воспаления на момент использования, на прогрессирование заболевания не влияет.</p>	
Нимесулид	<p>Селективно ингибирует циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2), тормозит синтез простагландинов в очаге воспаления; оказывает менее выраженное угнетающее влияние на циклооксигеназу-1 (ЦОГ-1)</p>	<p>- с возраста 2-х лет в сусп. в дозе 1,5 мг/кг в 2–3 приема, максимальная суточная доза 5 мг/кг в сутки</p> <p>- с возраста 12 лет в таб. в дозе 3–5 мг/кг/сутки</p>		<ul style="list-style-type: none"> - ревматоидный артрит; - суставной синдром при обострении подагры; - псориатический артрит; - анкилозирующий спондилоартрит; - остеохондроз с корешковым синдромом - остеоартроз - миалгия ревматического и неревматического генеза - воспаление связок, сухожилий, бурситы, в том числе посттравматическое воспаление мягких тканей 	<p>Детям с 2 лет: внутрь, назначают из расчета разовой дозы 1,5 мг/кг массы тела ребенка 2–3 раза в день, максимальная суточная доза препарата - 5 мг/кг в сутки.</p> <p>- У детей старше 12 лет максимальная суточная доза 200 мг.</p>

				<ul style="list-style-type: none"> - болевой синдром различного генеза (в том числе в послеоперационном периоде, при травмах, альгодисменорея, зубная боль, головная боль, артралгия, люмбоишалгия) 	
Мелоксикам	<p>Ингибирует синтез простагландинов в результате избирательного подавления ферментативной активности циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), участвующей в биосинтезе простагландинов в области воспаления</p>	<ul style="list-style-type: none"> - с возраста 2-х лет в сусп. в дозе 0,125 мг/кг - с возраста 15 лет в таб. в дозе 7,5–15 мг/сутки. - в виде в/м инъекции разрешен с 18 лет 		<ul style="list-style-type: none"> - остеоартрит (артроз, дегенеративные заболевания суставов), в том числе с болевым компонентом; - ревматоидный артрит; - анкилозирующий спондилит; - ювенильный ревматоидный артрит (у пациентов с массой тела > 60 кг); - другие воспалительные и дегенеративные заболевания костно-мышечной системы, такие как артропатии, дорсопатии (например, ишиас, боль внизу спины, плечевой периартрит и другие), сопровождающиеся болью. 	<ul style="list-style-type: none"> - Остеоартрит с болевым синдромом: 7,5 мг в сутки. При необходимости эта доза может быть увеличена до 15 мг в день. - Ревматоидный артрит: 15 мг в сутки. В зависимости от лечебного эффекта эта доза может быть снижена до 7,5 мг в день. - Анкилозирующий спондилит: 15 мг в сутки. В зависимости от лечебного эффекта эта доза может быть снижена до 7,5 мг в день. - Ювенильный ревматоидный артрит. Для детей младше 12 лет 0,125 мг/кг 1 раз в день (максимальная

					суточная доза 7,5 мг в сутки.) Для детей старше 12 лет максимальная рекомендуемая дневная доза составляет 0,25 мг/кг и не должна превышать 15 мг.
Метилпреднизолон	Противовоспалительное действие связано с угнетением высвобождения эозинофилами и тучными клетками медиаторов воспаления, индуцированием образования липокортинов и уменьшения количества тучных клеток, вырабатывающих гиалуроновую кислоту, с уменьшением проницаемости капилляров, стабилизацией клеточных мембран	- пульс-терапия проводится в дозе 10–30 мг/кг/введение в течение 3, при необходимости — 5 дней подряд. - при неэффективности пульс-терапии - перорально в дозе 0,5–2 мг/кг в сутки.	Для кратковременного применения по жизненным показаниям ЕДИНСТВЕННЫМ ПРОТИВОПОКАЗАНИЕМ является повышенная чувствительность к ГКС или компонентам препаратов. Для системного применения: - паразитарные и инфекционные заболевания вирусной, грибковой или бактериальной природы (в настоящее время без соответствующей химиотерапии или недавно перенесенные, включая недавний контакт с больным): простой герпес, опоясывающий герпес (виремическая фаза), ветряная оспа, корь;	В качестве дополнительной терапии кратковременно для выведения из острого состояния или при обострении: - Псориатический артрит. - Ревматоидный артрит, включая ювенильный ревматоидный артрит (в отдельных случаях может потребоваться поддерживающая терапия низкими дозами). - Анкилозирующий спондилит. - Острый и подострый бурсит. - Острый неспецифический тендосиновит. - Острый подагрический артрит. - Посттравматический	В качестве дополнительной Терапии при угрожающих жизни состояниях Доза составляет 30 мг/кг массы тела в/в в течение не менее 30 мин. Введение этой дозы можно повторять каждые 4–6 ч в течение не более 48 ч. Пульс-терапия при лечении ревматоидного артрита 1 г/сут в/в в течение 1, 2, 3 или 4 дней или 1 г/месяц в/в в течение 6 месяцев. Системная красная волчанка - 1 г/сут в/в в

	<p>(особенно лизосомальных) и мембран органелл. Действует на все этапы воспалительного процесса: ингибирует синтез простагландинов на уровне арахидоновой кислоты (липокортин угнетает фосфолипазу А2, подавляет либерацию арахидоновой кислоты и ингибирует биосинтез эндоперекисей, лейкотриенов, способствующих в т.ч. процессам воспаления, аллергии), синтез провоспалительных цитокинов (в т.ч. интерлейкин 1, фактор некроза</p>		<p>амебиаз, стронгилоидоз (установленный или подозреваемый); - системный микоз; - активный и латентный туберкулез. Применение при тяжелых инфекционных заболеваниях допустимо только на фоне специфической терапии. - Иммунодефицитные состояния (в т.ч. СПИД или ВИЧ-инфекция), поствакцинальный период (период длительностью 8 нед до и 2 нед после вакцинации), - лимфаденит после прививки БЦЖ; - заболевания ЖКТ (в т.ч. язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, эзофагит, гастрит, острая или латентная пептическая язва, недавно созданный анастомоз кишечника, неспецифический язвенный колит с угрозой перфорации или абсцедирования,</p>	<p>остеоартрит. - Синовит при остеоартрите. - Эпикондилит. 2. Системные заболевания соединительной ткани (в период обострения или в отдельных случаях в качестве поддерживающей терапии) - Острый ревмокардит. - Системная красная волчанка. - Системный дерматомиозит (полимиозит). - Ревматическая полимиалгия. - Гигантоклеточный артериит</p>	<p>течение 3 дней. Детям следует вводить более низкие дозы (но не менее 0,5 мг/кг/сутки), однако при выборе дозы в первую очередь учитывают тяжесть состояния и реакцию больного на терапию. а не возраст и массу тела. Per os: Высокие дозы могут потребоваться при таких заболеваниях и состояниях, как рассеянный склероз (200 мг/сутки), отек мозга (200-1000 мг/сутки) и трансплантация органов (до 7 мг/кг/сутки). Если через достаточный период времени не будет получен удовлетворительный клинический эффект, препарат следует отменить и назначить больному другой вид</p>
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>опухоли альфа), повышает устойчивость клеточной мембраны к действию различных повреждающих факторов.</p> <p>Иммунодепрессивное действие обусловлено вызываемой инволюцией</p>		<p>дивертикулит); - заболевания сердечно-сосудистой системы, в т.ч. недавно перенесенный инфаркт миокарда (у больных с острым и подострым инфарктом миокарда возможно распространение очага некроза, замедление формирования рубцовой ткани и, вследствие этого, разрыв сердечной мышцы), декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность,</p>		<p>терапии.</p> <p>Детям дозу определяет врач с учетом массы или поверхности тела.</p> <p>- При недостаточности надпочечников - внутрь 0,18 мг/кг или 3,33 мг/м² в сутки в 3 приема</p> <p>- При других показаниях - по 0,42–1,67 мг/кг или 12,5–50 мг/м² в сутки в 3 приема.</p>
<p>Преднизолон</p>	<p>лимфоидной ткани, угнетением пролиферации лимфоцитов (особенно Т-лимфоцитов), подавлением миграции В-клеток и взаимодействия Т- и В-лимфоцитов, торможением высвобождения цитокинов (интерлейкина-1, 2, гамма-интерферона) из</p>	<p>- перорально в дозе 0,5–2 мг/кг в сутки.</p>	<p>артериальная гипертензия, гиперлипидемия; - эндокринные заболевания: сахарный диабет (в т.ч. нарушение толерантности к углеводам), тиреотоксикоз, гипотиреоз, болезнь Иценко-Кушинга;</p> <p>- тяжелая хроническая почечная и/или печеночная недостаточность, нефроуролитиаз;</p> <p>- гипоальбуминемия и состояния, предрасполагающие к ее возникновению;</p>	<p>- Системные заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка, склеродермия, узелковый периартериит, дерматомиозит, ревматоидный артрит).</p> <p>- Острые и хронические воспалительные заболевания суставов</p> <p>- подагрический и псориатический артрит, остеоартрит (в т.ч. посттравматический), полиартрит, плече-лопаточный</p>	<p>При острых состояниях и в качестве заместительной терапии взрослым назначают в начальной дозе 20–30 мг/сут, поддерживающая доза составляет 5–10 мг/сут. При необходимости начальная доза может составить 15–100 мг/сут, поддерживающая 5–15 мг/сут.</p> <p>Для детей от 3 лет и старше начальная доза</p>

	<p>лимфоцитов и макрофагов и снижением образования антител.</p>		<ul style="list-style-type: none"> - системный остеопороз - миастения gravis - острый психоз - ожирение III–IV ст., - полиомиелит (за исключением формы бульбарного энцефалита) - открыто- и закрытоугольная глаукома - беременность, период лактации. <p>Для некоторых лекарственных форм метилпреднизолона ацетата и метилпреднизолона натрия сукцината: (могут содержать бензиловый спирт, который способен вызвать «синдром одышки» — gasping syndrome с летальным исходом): применение у недоношенных новорожденных.</p> <p>Для внутрисуставного введения и введения непосредственно в очаг поражения:</p> <ul style="list-style-type: none"> - предшествующая 	<p>периартрит, анкилозирующий спондилоартрит (болезнь Бехтерева),</p> <p>ревматоидный артрит, в том числе ювенильный ревматоидный артрит, синдром Стилла</p> <ul style="list-style-type: none"> - У взрослых, бурсит, неспецифический тендосиновит, синовит и эпикондилит. - Острый ревматизм, острый ревмокардит. - Бронхиальная астма. - Острые и хронические аллергические заболевания - в т.ч. аллергические реакции на лекарственные средства и пищевые продукты, сывороточная болезнь, крапивница, аллергический ринит, лекарственная экзантема, поллиноз и др. - Заболевания кожи - пузырьчатка, псориаз, экзема, атопический дерматит (распространенный нейродермит), контактный 	<p>составляет 1–2 мг/кг массы тела в сутки в 4–6 приемов, поддерживающая - 0,3–0,6 мг/кг/сутки.</p>
--	-----------------------------------------------------------------	--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------

			<p>артропластика, патологическая кровоточивость (эндогенная или вызванная применением антикоагулянтов), - внутрисуставной перелом кости -инфекционный (септический) воспалительный процесс в суставе и периартикулярные инфекции (в т.ч. в анамнезе), а также любое инфекционное заболевание</p> <p>- выраженный околосуставной остеопороз,</p> <p>- отсутствие признаков воспаления в суставе ("сухой" сустав, например, при остеоартрозе без синовита), -выраженная костная деструкция и деформация сустава (резкое сужение суставной щели, анкилоз), -нестабильность сустава как исход артрита,</p> <p>- асептический некроз формирующих сустав эпифизов костей.</p> <p>- ДЛЯ БЕТАМЕТАЗОНА: детский возраст до 3 лет</p>	<p>дерматит (с поражением большой поверхности кожи), токсидермия, себорейный дерматит, эксфолиативный дерматит, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), буллезный герпетиформный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона.</p> <p>- Отек головного мозга (только после подтверждения симптомов повышения внутричерепного давления результатами магнитно-резонансной или компьютерной томографии), обусловленный опухолью головного мозга и/или связанный с хирургическим вмешательством или лучевой терапией, после парентерального применения преднизолона.</p> <p>- Аллергические заболевания глаз: аллергические формы конъюнктивита.</p> <p>- Воспалительные заболевания глаз — симпатическая офтальмия, тяжелые вялотекущие передние и задние увеиты,</p>	
--	--	--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

			<p>(наличие в составе бензилового спирта)</p>	<p>неврит зрительного нерва.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Первичная или вторичная надпочечниковая недостаточность (в том числе состояние после удаления надпочечников). <p>Препаратами выбора являются гидрокортизон или кортизон; при необходимости синтетические аналоги могут применяться в сочетании с минералокортикостероидами ; особенно важно добавление минералокортикостероидов у детей.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Врожденная гиперплазия надпочечников. - Заболевания почек аутоиммунного генеза (в том числе острый гломерулонефрит): нефротический синдром (в том числе на фоне липоидного нефроза). - Подострый тиреоидит. - Заболевания крови и системы кроветворения — агранулоцитоз, панмиелопатия, аутоиммунная 	
--	--	--	-----------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

				<p>гемолитическая анемия, лимфо- и миелоидный лейкозы, лимфогранулематоз, тромбоцитопеническая пурпура, вторичная тромбоцитопения у взрослых, эритробластопения (эритроцитарная анемия), врожденная (эритроидная) гипопластическая анемия.</p> <p>- Интерстициальные заболевания легких — острый альвеолит, фиброз легких, саркоидоз II-III стадии.</p> <p>- Туберкулезный менингит, туберкулез легких, аспирационная пневмония (в сочетании со специфической химиотерапией).</p> <p>- Бериллиоз, синдром Леффлера (не поддающийся другой терапии), рак легкого (в комбинации с цитостатиками).</p> <p>- Рассеянный склероз.</p> <p>- Желудочно-кишечные заболевания - язвенный колит, болезнь Крона,</p>	
--	--	--	--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

				<p>локальный энтерит.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Гепатит. - Профилактика реакции отторжения трансплантата при пересадке органов. - Гиперкальциемия на фоне онкологических заболеваний. - Миеломная болезнь. 	
Дексаметазон	<p>Взаимодействует со специфическими цитоплазматическими рецепторами и образует комплекс, проникающий в ядро клетки; вызывает экспрессию или депрессию мРНК, изменяя образование на рибосомах белков, в т.ч. липокортина, опосредующих клеточные эффекты. Липокортин угнетает фосфолипазу А2,</p>	<ul style="list-style-type: none"> - в дозе 10 -20 мг/м²/сут применяется в течение 1—2 нед, - в дозе 5—10 мг/м²/сут в течение 3—4 нед, - в дозе 2,5 -5 мг/м²/сут в течение 5—6 нед, - в дозе 1,25—2,5 мг/м²/сут в течение 7—8 нед. 		<p>Заместительная терапия при недостаточности коры надпочечников (в комбинации с натрия хлоридом и/или минералокортикоидами):</p> <ul style="list-style-type: none"> -острая недостаточность коры надпочечников (болезнь Аддисона, двусторонняя — адреналэктомия); -относительная недостаточность коры надпочечников, развивающаяся после отмены лечения ГКС; -первичная или вторичная недостаточность коры надпочечников. <p>Симптоматическая и</p>	<p>Препарат вводят в/в и в/м в дозе 0,5—24 мг/сут в 2 приема (эквивалентна 1/3—1/2 пероральной дозы) максимально коротким курсом в минимальной эффективной дозе, лечение отменяют постепенно. Если высокие дозы применяются в течение более 2—3 дней, доза препарата должна постепенно снижаться на протяжении нескольких последующих дней и дольше. Длительное лечение должно проводиться в дозе, не</p>

	<p>подавляет либерацию арахидоновой кислоты и ингибирует биосинтез эндоперекисей, ПГ, лейкотриенов, способствующих процессам воспаления, аллергии и др. Препятствует высвобождению медиаторов воспаления из эозинофилов и тучных клеток. Тормозит активность гиалуронидазы, коллагеназы и протеаз, нормализует функции межклеточного матрикса хрящевой и костной ткани. Снижает проницаемость капилляров, стабилизирует клеточные</p>			<p>патогенетическая терапия других заболеваний, требующих введения быстродействующего ГКС, а также в случаях, когда пероральный прием препарата невозможен:</p> <ul style="list-style-type: none"> - эндокринные заболевания: врожденная гиперплазия коры надпочечников, подострый тиреоидит; - шок (ожоговый, травматический, операционный, токсический) - при неэффективности сосудосуживающих средств, плазмозамещающих препаратов и другой симптоматической терапии; - отек головного мозга (при опухоли головного мозга, черепно-мозговой травме, нейрохирургическом вмешательстве, кровоизлиянии в мозг, энцефалите, менингите, лучевом поражении); - астматический статус; тяжелый бронхоспазм 	<p>превышающей 0,5 мг/сут. В/м в одно и то же место вводят не более 2 мл раствора.</p> <p>При неотложных состояниях применяют в более высоких дозах: начальная доза составляет 4–20 мг, которую повторяют до достижения необходимого эффекта, общая суточная доза редко превышает 80 мг.</p> <p>- Дозы препарата для детей (в/м):</p> <p>Доза препарата при проведении заместительной терапии (при недостаточности коры надпочечников) составляет 0,0233 мг/кг массы тела или 0,67 мг/м² площади поверхности тела, разделенная на 3 дозы, каждый 3-й день или 0,00776–0,01165 мг/кг массы тела или 0,233–0,335 мг/м² площади</p>
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>мембраны, в т.ч. лизосомальные, угнетает высвобождение цитокинов (интерлейкинов 1 и 2, гамма-интерферона) из лимфоцитов и макрофагов. Влияет на все фазы воспаления, антипролиферативный эффект обусловлен торможением миграции моноцитов в воспалительный очаг и пролиферации фибробластов. Вызывает инволюцию лимфоидной ткани и лимфопению, что обуславливает иммунодепрессию. Кроме уменьшения числа Т-лимфоцитов, снижается их</p>			<p>(обострение бронхиальной астмы);</p> <ul style="list-style-type: none"> - тяжелые аллергические реакции, анафилактический шок; - ревматические заболевания; - системные заболевания соединительной ткани; - острые тяжелые дерматозы; - злокачественные заболевания: паллиативное лечение лейкоза и лимфомы у взрослых <p>пациентов; острая лейкемия у детей; гиперкальциемия у пациентов со злокачественными опухолями, при невозможности перорального лечения;</p> <ul style="list-style-type: none"> - заболевания крови: острые гемолитические анемии, агранулоцитоз, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура у взрослых; - в офтальмологической практике (субконъюнктивальное, ретробульбарное или 	<p>поверхности тела ежедневно. При других показаниях рекомендуемая доза составляет от 0,02776 до 0,16665 мг/кг массы тела или 0,833–5 мг/м² площади поверхности тела каждые 12–24 часа.</p>
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>влияние на В-лимфоциты и тормозится выработка иммуноглобулинов. Влияние на систему комплемента заключается в снижении образования и повышении распада ее компонентов.</p>			<p>парабульбарное введение): кератит, кератоконъюнктивит без повреждения эпителия, ирит, иридоциклит, блефарит, блефароконъюнктивит, склерит, эписклерит, воспалительный процесс после травм глаза и оперативных вмешательств, симпатическая офтальмия, иммуносупрессивное лечение после трансплантации роговицы;</p> <ul style="list-style-type: none"> - локальное применение (в область патологического образования): келоиды, дискоидная красная волчанка, кольцевидная гранулема; - отравление прижигающими жидкостями (уменьшение воспалительных явлений и предупреждение рубцовых сужений). 	
Циклоспорин	<p>Оказывает избирательное действие на Т-лимфоциты. Специфически и обратимо ингибирует G₀ и</p>	<p>- в дозе 5 мг/кг/сутки перорально или внутривенно</p>	<p>-Повышенная чувствительность к циклоsporину или любому другому компоненту препарата. - нарушение функции почек (за исключением больных</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Эндогенный увеит - Активный, угрожающий зрению, средний или задний увеит неинфекционной этиологии при неэффективности или непереносимости 	<p>Ревматоидный артрит</p> <p>В течение первых шести недель лечения рекомендованная доза составляет 3 мг/кг/сут, разделенная на 2 приема. В случае</p>

	<p>G₁ фазы клеточного цикла иммунокомпетентных лимфоцитов, особенно Т-хелперов, подавляет образование и выход из клеток интерлейкина-2 и его связывание со специфическими рецепторами. Нарушает дифференцировку и пролиферацию Т-клеток, участвующих в отторжении трансплантата. Подавляет развитие реакций клеточного и гуморального иммунитета, зависящих от Т-лимфоцитов, включая иммунитет в отношении аллотрансплантата. Предупреждает активирование лимфоцитов,</p>		<p>нефротическим синдромом с допустимой степенью этих нарушений); -неконтролируемая артериальная гипертензия; -инфекционные заболевания, не поддающиеся адекватной терапии; -злокачественные новообразования. - детский возраст до 18 лет для всех показания, не связанных с трансплантацией за исключением нефротического синдрома.</p>	<p>предшествующего лечения. - Увеит Бехчета с повторными приступами воспаления с вовлечением сетчатки. Лечение тяжелых форм активного ревматоидного артрита у взрослых. - Стероидозависимый и стероидорезистентный нефротический синдром у взрослых и детей, обусловленный патологией клубочков, такой как нефропатия минимальных изменений, очаговый и сегментарный гломерулосклероз, мембранозный гломерулонефрит. Поддержание ремиссии, вызванной ГКС с возможностью их отмены.</p>	<p>недостаточного эффекта суточная доза может быть постепенно увеличена, если позволяет переносимость, но не должна превышать 5 мг/кг/сут. Для достижения удовлетворительного клинического ответа может потребоваться до 12 недель терапии препаратом циклоспорин. -Препарат циклоспорин можно применять в сочетании с низкими дозами ГКС и/или НПВП. Препарат циклоспорин можно также сочетать с недельным курсом метотрексата в низких дозах у пациентов с неудовлетворительным ответом на монотерапию метотрексатом. Начальная доза препарата циклоспорин в таком случае составляет 2,5</p>
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>ингибируя выделение лимфокинов. Не подавляет гемопоэз и не влияет на функционирование фагоцитарных клеток.</p>				<p>мг/кг/сут, разделенная на 2 приема, при этом дозу можно увеличивать до уровня, лимитируемого переносимостью.</p> <p>Эндогенный увеит</p> <p>Индукция ремиссии</p> <p>- применяют в начальной дозе 5 мг/кг/сут, разделенной на 2 приема, до исчезновения признаков активного воспаления и улучшения остроты зрения. При недостаточной эффективности начальной дозы терапию препаратом можно проводить в дозе до 7 мг/кг/сут, разделенной на 2 приема в течение непродолжительного периода.</p> <p>Псориаз</p> <p>рекомендуемая начальная доза составляет 2,5</p>
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--	--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

					мг/кг/сут, разделенной на 2 приема. При отсутствии улучшения после 1 месяца терапии суточная доза может быть постепенно увеличена на 0,5–1 мг/кг в месяц, но не должна превышать 5 мг/кг/сут, разделенной на 2 приема.
Канакинумаб	Связывается с человеческим ИЛ1β, нейтрализуя таким образом его биологическое действие, блокируя взаимодействие ИЛ1β с его рецепторами, ИЛ1β-индуцированную активацию генов и продукцию медиаторов воспаления, таких как ИЛ6 и ЦОГ-2.	- с возраста старше 2 лет с массой тела $\geq 7,5 < 40$ кг в дозе 2 мг/кг 1 р/8 нед; пациентам с массой тела ≥ 40 кг – 150 мг 1р/8 нед подкожно	- Подтвержденная повышенная чувствительность к действующему веществу или другим компонентам препарата в анамнезе. (*редакция 06.2019) - Острые тяжелые инфекционные заболевания. (*редакция 06.2019) - Беременность и период грудного вскармливания. - Возраст менее 2 лет (безопасность и эффективность для пациентов указанной категории изучены недостаточно).	- сЮА в активной фазе у пациентов в возрасте старше 2 лет - Криопирин-ассоциированный периодический синдром (CAPS) у взрослых и детей в возрасте 2 лет и старше, включая: - Семейный холодовой аутовоспалительный синдром (ЕСА3)/ семейная холодовая крапивница (ЕСО); - Синдром Макла-Уэльса (MWS); - младенческое мультисистемное воспалительное заболевание (NOMID)/хронический	- Рекомендованные начальные дозы препарата канакинумаб для пациентов с криопирин-ассоциированным периодическим синдромом: - Дети в возрасте от 2 лет до 4 лет $\geq 7,5$ кг: 4 мг/кг 1 раз в 8 недель Взрослые и дети старше 4 лет: >40 кг: 150 мг 1 раз в 8 недель $\geq 15 - \leq 40$ кг: 2 мг/кг 1 раз в 8 недель $\geq 7,5 - < 15$ кг: 4 мг/кг 1 раз в 8 недель

				<p>младенческий неврологический кожно-артикулярный синдром (CINCA).</p> <p>- Семейная средиземноморская лихорадка (FMF) у взрослых и детей в возрасте 2 лет и старше в монотерапии при наличии противопоказаний к /непереносимости терапии колхицином или в комбинации с колхицином при отсутствии адекватного терапевтического ответа на монотерапию максимально переносимой дозой колхицина.</p> <p>- Острый подагрический артрит с целью лечения частых острых приступов подагрического артрита и предупреждения развития новых приступов при неэффективности, непереносимости или при наличии противопоказаний к применению нестероидных противовоспалительных препаратов и/или Безвременника осеннего семян экстракта и при невозможности проведения</p>	
--	--	--	--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

				терапии повторными курсами ГКС.	
Ритуксимаб	Специфически связывается с трансмембранным антигеном CD20	- с возраста старше 15 лет назначается в дозе 375 мг/м ² поверхности тела внутривенно 1 раз в неделю в течение 4-х последовательных недель. Курсы лечения проводятся 1 раз в 22–24 недели при сохраняющейся активности заболевания.	- гиперчувствительность к ритуксимабу, любому вспомогательному веществу препарата или к белкам мыши в анамнезе; - острые инфекционные заболевания; - выраженный первичный или вторичный иммунодефицит; - детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); - беременность; - период лактации (грудного вскармливания).	Неходжкинская лимфома <ul style="list-style-type: none"> • Рецидивирующая или химиоустойчивая В-клеточная, CD20-положительная Неходжкинская лимфома низкой степени злокачественности или фолликулярная. • Фолликулярная лимфома III-IV стадии в комбинации с химиотерапией у ранее нелеченых пациентов. • Фолликулярная лимфома в качестве поддерживающей терапии после ответа на индукционную терапию. • CD20-положительная диффузная В-крупноклеточная Неходжкинская лимфома в комбинации с химиотерапией по схеме СНОР. Хронический лимфолейкоз <ul style="list-style-type: none"> • Хронический лимфолейкоз в комбинации с химиотерапией у пациентов, ранее не получавших стандартную 	1. Ревматоидный артрит Курс лечения препаратом ритуксимаб состоит из двух в/в инфузий по 1000 мг. Рекомендуемая доза препарата ритуксимаб составляет 1000 мг в виде в/в инфузии, вторая в/в инфузия 1000 мг проводится через 2 недели. Необходимость в повторных курсах терапии рекомендуется оценивать через 24 недели после предыдущего курса. Повторное применение проводится в случае наличия остаточной активности заболевания, в ином случае повторное лечение необходимо отложить до возобновления активности заболевания.

				<p>терапию.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Рецидивирующий или химиоустойчивый хронический лимфолейкоз в комбинации с химиотерапией. <p>Ревматоидный артрит</p> <ul style="list-style-type: none"> • Среднетяжелый и тяжелый ревматоидный артрит (активная форма) у взрослых в комбинации с метотрексатом при непереносимости или неадекватном ответе на текущие режимы терапии, включающие один или более ингибиторов фактора некроза опухолей (ФНО-альфа), в том числе для торможения рентгенологически доказанной деструкции суставов. <p>Гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера) и микроскопический полиангиит</p> <ul style="list-style-type: none"> • Тяжелые формы активного гранулематоза с полиангиитом (гранулематоза Вегенера) и микроскопического 	<p>1. Гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера) и микроскопический полиангиит</p> <p>- У взрослых пациентов с гранулематозом с полиангиитом (гранулематозом Вегенера) и микроскопическим полиангиитом рекомендуемая доза препарата ритуксимаб в рамках терапии индукции ремиссии составляет 375 мг/м² площади поверхности тела в виде в/в инфузии 1 раз в неделю в течение 4 недель (всего 4 инфузии).</p> <p>- Рекомендуемый режим дозирования препарата ритуксимаб в рамках терапии индукции ремиссии у детей старше 2 лет с тяжелыми формами активного гранулематоза с полиангиитом</p>
--	--	--	--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

				<p>полиангиита у взрослых в комбинации с ГКС.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Тяжелые формы активного гранулематоза с полиангиитом (гранулематоза Вегенера) и микроскопического полиангиита у детей старше 2 лет в комбинации с ГКС для индукции ремиссии. <p>*инструкция на ГРЛС от 10.2020 г.</p> <p>Пузырчатка обыкновенная (<i>Pemphigus vulgaris</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Пузырчатка обыкновенная средней или тяжелой степени тяжести. 	<p>(гранулематоза Вегенера) или микроскопического полиангиита составляет 375 мг/м² площади поверхности тела в виде в/в инфузии 1 раз в неделю в течение 4 недель.</p> <p>*инструкция на ГРЛС от 10.2020 г.</p>
Фолиевая кислота	<p>Является коферментом, участвующим в различных метаболических процессах. Необходима для нормального созревания мегалобластов и образования нормобластов. Стимулирует эритропоэз, участвует в</p>	<p>- в дозе 1–2 мг каждый день</p> <p>ИЛИ</p> <p>- в дозе 2,5–5 мг 1 раз в неделю перорально в период приема метотрексата</p>	<p>- Повышенная чувствительность к фолиевой кислоте.</p> <p>-В12-дефицитная анемия;</p> <p>-дефицит сахаразы, изомальтазы;</p> <p>- непереносимость фруктозы;</p> <p>- глюкозо-галактозная мальабсорбция;</p> <p>- детский возраст до 3 лет</p>	<p>- профилактика дефицита фолиевой кислоты, обусловленного приемом проти</p> <p>возлепептических препаратов (например, фенитоина, примидона, фенобарбитала) или антагонистов фолиевой кислоты (например, хлорамфеникол, котримоксазол, метотрексат, сульфасалазин);</p> <p>- лечение мегалобластной</p>	<p>- ежедневно в дозе 1 мг/сут, внутрь, после еды.</p> <p>- лечение мегалобластной анемии, обусловленной дефицитом или повышенной утилизацией фолиевой кислоты (в том числе при беременности, синдроме мальабсорбции): 5 мг в сутки в течение 4-х месяцев; доза может</p>

	<p>синтезе аминокислот (в т.ч. метионина, серина), нуклеиновых кислот, пуринов и пиримидинов, в обмене холина.</p>			<p>анемии, обусловленной дефицитом или повышенной утилизацией фолиевой кислоты (в том числе при беременности, синдроме мальабсорбции);</p> <p>- профилактика дефицита фолиевой кислоты при хронической гемолитической анемии и у пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии (гемодиализ).</p>	<p>быть увеличена до 15 мг в сутки при синдроме мальабсорбции.</p> <p>- профилактика дефицита фолиевой кислоты, обусловленного приемом противосудорожных препаратов (например, фенитоина, примидона, фенобарбитала) или антагонистов фолиевой кислоты (например, хлорамфеникол, котримоксазол, метотрексат, сульфасалазин): 5 мг в сутки в течение 4-х месяцев; доза может быть увеличена до 15 мг в сутки при синдроме мальабсорбции.</p> <p>- профилактика дефицита фолиевой кислоты при хронической гемолитической анемии и у пациентов, находящихся на</p>
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

					заместительной почечной терапии: 5 мг каждые 1–7 дней в зависимости от тяжести основного заболевания.
Иммуноглобулин человека нормальный	Человеческий Ig, восполняя дефицит антител, снижает риск развития инфекций у больных с первичным и вторичным иммунодефицитом.	- в дозе 1–2 г/кг внутривенно	- тяжелые аллергические реакции на введение препаратов крови человека в анамнезе - дефицит IgA на фоне наличия у больного антител против IgA.	1. Заместительная терапия. Синдромы первичного иммунодефицита: - врожденная агаммаглобулинемия и гипогаммаглобулинемия - не классифицируемый переменный иммунодефицит, - тяжелые комбинированные иммунодефициты, - синдром Вискотта-Олдрича • Миеломная болезнь или хронический лимфоидный лейкоз с тяжелой вторичной гипогаммаглобулинемией, и рецидивирующими инфекциями. • Дети с врожденной ВИЧ-инфекцией с рецидивирующими инфекциями. 2. Иммуномодулирующая терапия:	Заместительная, терапия при первичных иммунодефицитах: рекомендуемая начальная доза составляет 0,4–0,8 г/кг массы тела в зависимости от обстоятельств (например, при острой инфекции) с последующим введением 0,2 г/кг массы тела каждые 3 недели. Доза, необходимая для достижения: уровня 6,0 г/л, составляет от 0,2 до 0,8 г/кг массы тела в месяц. Интервал между введениями при достижении стабильного уровня составляет от 2 до 4 недель. -Заместительная

				<ul style="list-style-type: none"> - Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) у взрослых и детей с высоким риском кровотечения или перед хирургическим вмешательством для корректировки количества тромбоцитов - Синдром Гийена-Барре. - Болезнь Kawasaki. - Пересадка костного мозга. 	<p>терапия при миеломной болезни или хроническом лимфоидном лейкозе с тяжелой ,вторичной гипогаммаглобулинемией и рецидивирующими инфекциями: у детей с врожденной ВИЧ-инфекцией и рецидивирующими инфекциями: рекомендуемая доза составляет 0,2—0, 4 г/кг массы тела каждые, 3–4 недели.</p> <p>-Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП): при лечении острых эпизодов 0,8–1,0 г/кг массы тела в первый. день, с ,повторным введением, в случае необходимости, на третий день, или 0,4 г/кг массы тела в день в течение 2–5 дней.</p> <p>Лечение можно повторить в случае повторного эпизода.</p> <p>- Синдром Гийена-Барре: 0,4 г/кг массы</p>
--	--	--	--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

					<p>тела в день, в течение 3–7 дней.</p> <p>- Болезнь Kawasaki: 1,6–2,0 г/кг/массы тела вводят ,в равных дозах в течение 2–5 дней или однократно в дозе 2,0 г/кг/массы тела.</p> <p>- Пересадка костного мозга:</p> <p>Рекомендуемая начальная доза составляет 0,5 г/кг/массы тела в неделю.</p> <p>Лечение продолжают в течение 3 месяцев после трансплантации.</p>
Ко-тримоксазол	<p>Оказывает бактериостатическое действие, которое связано с ингибированием процесса утилизации ПАБК и нарушением синтеза дигидрофолиевой кислоты в бактериальных клетках.</p> <p>Триметоприм</p>	<p>- в дозе 5 мг/кг по триметоприму перорально 3 раза в неделю или ежедневно</p>	<p>- Поражение паренхимы печени; выраженные нарушения функции почек при отсутствии возможности контроля концентрации сульфаметоксазола и триметоприма в плазме крови; - Почечная недостаточность тяжелой степени (КК<15 мл/мин);</p> <p>- Перитонеальный диализ;</p> <p>- Тяжелые заболевания</p>	<p>- Инфекции дыхательных путей и ЛОР-органов: обострение хронического бронхита,</p> <p>средний отит у детей. - Лечение и профилактика (первичная и вторичная) пневмонии,</p> <p>вызванной <i>Pneumocystis jirovecii</i> , у взрослых и детей, в том числе при выраженном иммунодефиците.</p>	<p>Лечение пневмонии, вызванной <i>Pneumocystis jirovecii</i>, у взрослых и детей:</p> <p>- Рекомендованная доза для лиц с подтвержденной инфекцией составляет 90–120 мг триметоприма-сульфаметоксазола/мг массы тела/сутки в разделенных дозах,</p>

	<p>ингибирует фермент, который участвует в метаболизме фолиевой кислоты, превращая дигидрофолат в тетрагидрофолат.</p>		<p>крови (апластическая анемия, В₁₂-дефицитная анемия, агранулоцитоз, лейкопения, мегалобластная анемия, анемия, связанная с дефицитом фолиевой кислоты); - гипербилирубинемия у детей;</p> <p>- дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы;</p> <p>-беременность; период лактации (грудного вскармливания);</p> <p>- детский возраст до 2 месяцев или до 6 недель (рожденных от матерей с ВИЧ-инфекцией) для суспензии и в/в инфузии;</p> <p>- детский возраст до 3 лет (за исключением лечения или профилактики пневмонии. Вызванной <i>Pneumocystis jirovecii</i>);</p> <p>- одновременное применение с дофетилидом, паклитакселом, амиодароном;</p> <p>- повышенная чувствительность к</p>	<p>-Инфекции мочеполового тракта: инфекции мочевыводящих путей, мягкий шанкр.</p> <p>-Инфекции ЖКТ: брюшной тиф и паратиф, шигеллезы (вызванные чувствительными штаммами <i>Shigella flexneri</i> и <i>Shigella sonnei</i>, если показана антибактериальная терапия), диарея путешественников, вызванная энтеропатогенными штаммами <i>Escherichia coli</i>, холера (в дополнение к восполнению жидкости и электролитов).</p> <p>- Другие инфекции: инфекции, вызванные целым рядом микроорганизмов (возможно сочетание с другими антибиотиками), например: бруцеллез, острый и хронический остеомиелит, нокардиоз, актиномикоз, токсоплазмоз и южноамериканский бластомикоз.</p>	<p>применяемых каждые 6 часов в течение 14 дней.</p> <p>Профилактика пневмонии, вызванной <i>Pneumocystis jirovecii</i>:</p> <p>- Взрослые и подростки (старше 12 лет): 960 мг сульфаметоксазола+три метоприма 1 раз в сутки в течение 7 дней. В случае плохой переносимости препарата можно рассмотреть снижение суточной дозы до 480 мг.</p> <p>- Дети от 3 до 12 лет: 900 мг ко-тримоксазола/м² поверхности тела в сутки в 2 равных разделенных дозах каждые 12 часов в течение 3 дней подряд каждую неделю.</p>
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

			сульфаниламидам и триметоприму.		
--	--	--	---------------------------------	--	--

ПРОЕКТ

Приложение В. Информация для пациента

Что такое криопирин-ассоциированные периодические синдромы (CAPS)?

Криопирин-ассоциированные периодические синдромы (CAPS) представляют собой группу редких аутовоспалительных заболеваний, которая включает семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS), синдром Макла-Уэллса (MWS) и хронический младенческий неврологический кожно-артикулярный синдром (CINCA), известный также под названием младенческое мультисистемное воспалительное заболевание (NOMID). Эти синдромы были первоначально описаны как отдельные нозологические формы, несмотря на некоторые клинические сходства: у пациентов часто присутствуют перекрестные симптомы, включая лихорадку, кожную сыпь, напоминающую крапивницу, и поражение суставов различной степени тяжести, связанное с системным воспалением. Большинство пациентов имеют симптомы с рождения, однако FCAS и MWS могут проявляться как в детском, так и в зрелом возрасте. Эти три болезни представляют собой континуум по степени тяжести: FCAS является легким заболеванием, CINCA/NOMID – наиболее тяжелым, а больные MWS имеют промежуточный фенотип.

При исследовании этих патологий на молекулярном уровне были продемонстрированы мутации в одном и том же гене при всех трех заболеваниях (1,2 из информации для пациентов). Первым и основным симптомом всех CAPS является кожная сыпь. Ее, как правило, первой замечают в младенческом возрасте. Интенсивность ее различается у отдельных пациентов и зависит от активности заболевания. Кроме сыпи, все варианты CAPS имеют свои дополнительные симптомы:

Как часто встречается это заболевание?

КАПС – очень редкое заболевание, поражающее только несколько человек на миллион, но весьма вероятно, что эта оценка занижена. КАПС встречается по всему миру.

Каковы причины заболевания?

Заболевания группы КАПС носят генетический характер. Ген, отвечающий за эти 3 нозологические единицы (FCAS, MWS, CINCA/NOMID), называется NLRP3 и кодирует белок, называемый криопирином. Этот белок играет ключевую роль в развитии воспалительной реакции организма. Нарушения в этом гене влекут за собой повышенную функцию указанного белка (так называемое усиление функции) и повышение воспалительных реакций. Эти усиленные воспалительные реакции вызывают клинические симптомы, наблюдаемые при КАПС. У 40% больных CINCA/NOMID мутации в гене NLRP3 не выявляются. Существует определенная степень корреляции между генотипом и фенотипом, мутации могут быть патогенными и значимыми (высокопенетрантными) и неясной значимости,

обуславливающие неполную и не очень тяжелую картину заболевания. Дополнительные генетические и экологические факторы могут также влиять на тяжесть и симптомы болезни.

Является ли это заболевание наследственным?

CAPS наследуются как аутосомно - доминантное заболевание. Это означает, что болезнь передается одним из родителей, у которого имеется заболевание и который является носителем аномальной копии гена NLRP3. Родители также могут быть носителями мутации, не имея признаков заболевания. Поскольку у каждого человека имеется 2 копии всех наших генов, риск передачи мутировавшей копии гена NLRP3 от родителя, который является его носителем, а значит и риск передачи болезни каждому ребенку, составляет 50%. Могут возникать и мутации de novo (новые); в этих случаях ни один из родителей не имеет заболевания и не является носителем мутации в гене NLRP3, но нарушение гена NLRP3 появляется при зачатии. В таком случае риск развития CAPS у другого ребенка носит случайный характер.

Является ли это заболевание инфекционным?

Заболевания, входящие в группу CAPS, не являются инфекционными.

Каковы основные симптомы?

Сыпь - ключевой симптом при всех трех заболеваниях - как правило, этот симптом отмечается в первую очередь. Независимо от того, какой именно синдром развился у пациента, он имеет одни и те же характеристики: это мигрирующая макулезно-папулезная сыпь (по типу крапивницы), которая, как правило, не сопровождается зудом. Интенсивность кожной сыпи может варьировать от пациента к пациенту и в зависимости от активности заболевания.

FCAS, ранее известный как «семейная холодовая крапивница», характеризуется повторяющимися короткими эпизодами лихорадки, сыпи и боли в суставах, которые провоцируются воздействием низких температур. Другие часто отмечаемые симптомы включают конъюнктивит и боль в мышцах. Симптомы, как правило, появляются через 1–2 часа после общего воздействия низких температур или значительного изменения температуры, а продолжительность приступов обычно невелика (менее 24 часов). Эти приступы носят саморазрешающийся характер (это означает, что они проходят без лечения). Пациенты часто сообщают о такой закономерности: они чувствуют себя хорошо утром после теплой ночи, но затем их самочувствие ухудшается в тот же день под воздействием холода. Распространенным явлением бывает раннее начало болезни: при рождении или в течение первых 6 месяцев жизни. Признаки воспаления в крови наблюдаются во время эпизодов воспаления. Качество жизни больных FCAS может изменяться в зависимости от частоты и

интенсивности симптомов. Тем не менее, отдаленные осложнения, такие как глухота и амилоидоз, как правило, отсутствуют.

MWS характеризуется повторяющимися эпизодами лихорадки и сыпи чаще по типу крапивницы, которые сопровождаются воспалением суставов и глаз (конъюнктивиты, увеит). Очень часто наблюдается хроническая усталость.

Провоцирующие факторы, как правило, не идентифицируются, и воздействие холода редко является фактором, вызывающим приступ. Течение заболевания варьирует: от более типичных повторяющихся приступов воспаления до более постоянных симптомов. Первые симптомы появляются в начале жизни, но описаны также случаи, когда болезнь развивается у детей старшего возраста и даже у взрослых.

Часто встречается глухота (примерно в 75% случаев), которая, как правило, начинается в подростковом или в раннем взрослом возрасте. Амилоидоз является наиболее серьезным осложнением MWS. Он развивается в зрелом возрасте примерно в 25% случаев. Причиной этого осложнения является отложение в некоторых органах (например, в почках, кишечнике, коже или сердце) амилоида – особого белка, связанного с воспалением. Эти отложения постепенно приводят к потере функции органа, особенно почек; она проявляется в виде протеинурии (повышение уровня белка в моче), а затем – нарушений функции почек. Амилоидоз не относится к явлениям, специфическим для CAPS, он является осложнением, развивающимся и при других хронических воспалительных заболеваниях.

При CINCA/NOMID симптомы носят наиболее серьезный характер в этом спектре заболеваний. Сыпь, как правило, является первым признаком; она появляется при рождении или в раннем детстве. Одна треть пациентов может рождаться недоношенными или отставать от своего гестационного возраста. Лихорадка может быть преходящей, в некоторых случаях постоянно сохраняется. Пациенты часто жалуются на утомляемость.

Воспаление костей и суставов варьирует по степени тяжести; примерно у двух третей пациентов проявления со стороны суставов ограничиваются болями или преходящим отеком во время вспышки заболевания. Однако в одной трети случаев в результате избыточного роста хряща развивается тяжелое и приводящее к инвалидизации поражение суставов. Эти артропатии могут вызывать значительные деформации суставов, сопровождающиеся болью и ограничением объема движений. Коленные, голеностопные, лучезапястные и локтевые суставы поражаются наиболее часто и симметрично. Характерны рентгенологические изменения в виде гипертрофической артропатии, которая если присутствует, то, как правило, развивается в раннем возрасте (до 3 лет).

Аномалии центральной нервной системы (ЦНС) присутствуют почти у всех больных и обусловлены хроническим асептическим менингитом (неинфекционным воспалением

Ассоциация детских ревматологов. Проект клинических рекомендаций.

мембраны, окружающей головной и спинной мозг). Это хроническое воспаление приводит к постоянному повышению внутричерепного давления. Симптомы, связанные с этим состоянием, меняются по интенсивности и включают хронические головные боли, иногда рвоту, раздражительность у детей раннего возраста и папиллоэдему, которую можно выявить путем исследования глазного дна (вид специализированного офтальмологического обследования). Время от времени у тяжелых больных случаются эпилептические припадки (конвульсии) и происходят когнитивные нарушения, отмечается задержка психо-речевого развития.

При этом заболевании могут также поражаться глаза. Воспаление может произойти в передней и/или задней части глаза (передний и задний увеит, поражение зрительного нерва). Глазные проявления могут прогрессировать и привести к развитию потери зрения в зрелом возрасте (слепота). Часто встречается нейросенсорная глухота, которая обычно развивается на ранних сроках заболевания. Амилоидоз выявляется с возрастом у 25% больных. Вследствие хронического воспаления могут наблюдаться задержка роста и полового развития. Признаки воспаления в крови в большинстве случаев присутствуют постоянно. Тщательное обследование больных CAPS, как правило, выявляет перекрестные клинические симптомы. У больных MWS могут иметь место симптомы, характерные для FCAS, такие как чувствительность к холоду (т.е. повышение частоты приступов в зимнее время), или симптомы легкого поражения ЦНС, такие как частые головные боли или бессимптомная папиллоэдема, что характерно для больных CINCA/NOMID.

Одинаково ли проявляется заболевание у всех детей?

Среди больных CAPS наблюдается чрезвычайно высокая вариабельность по степени тяжести заболевания. FCAS является легким заболеванием с хорошим долгосрочным прогнозом. MWS – более серьезное заболевание, так как оно может привести к развитию глухоты и амилоидоза. CINCA/NOMID – самое тяжелое заболевание. Среди этой группы вариабельность существует также в зависимости от тяжести неврологического поражения и вовлеченности суставов. Члены одной семьи, страдающие CAPS, могут иметь разные симптомы и варьирование степени тяжести.

2. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Как диагностируется данное заболевание?

Диагностика CAPS основана на клинических симптомах перед тем, как будет генетическое подтверждение. На первых этапах болезни это диагноз исключения. Дифференциальная диагностика проводится с инфекционными, онкогематологическими, ревматологическими заболеваниями и другими схожими по симптомам заболеваниями.

Диагноз ставят на основании истории заболевания, клинических симптомов, лабораторных признаков и результатов дополнительного инструментального обследования (офтальмологическое – осмотр на щелевой лампе, рентгенологическое, сурдологическое – исследование слуха, анализ спинномозговой жидкости при необходимости (люмбальная пункция), Лабораторное обследование включает определение уровня острофазовых маркеров заболевания: СОЭ, С-реактивный белок, сывороточный амилоид-А (SAA), которые существенно повышены. Важен также учет семейного анамнеза и наличие похожей симптоматики у родственников. Генетический анализ для выявления мутации в гене NLRP3 проводится для окончательного подтверждения диагноза.

Можно ли лечить или излечить это заболевание?

Болезни группы CAPS невозможно излечить, так как они являются генетическими заболеваниями. Тем не менее, благодаря значительному прогрессу в понимании этих нарушений, теперь стали доступны новые перспективные препараты для лечения CAPS, которые в настоящее время изучаются с целью определения их долгосрочного эффекта.

Каковы методы лечения?

Последние работы по генетике и патофизиологии CAPS, показывают, что при заболеваниях этой группы мощный цитокин (белок) воспаления ИЛ-1 β выявляется в избыточном количестве и играет важную роль в возникновении заболевания. В настоящее время имеется несколько препаратов, которые ингибируют ИЛ-1 β (блокаторы ИЛ-1). Первым препаратом, используемым в лечении этих заболеваний, была анакинра. Было показано, что этот препарат позволяет быстро и эффективно купировать воспаление, сыпь, лихорадку, боль и утомляемость при всех заболеваниях группы CAPS. Это лечение также эффективно улучшает глазные, неврологические расстройства. При некоторых условиях препарат может снижать глухоту и контролировать амилоидоз. К сожалению, этот препарат не является эффективным средством при гипертрофической артропатии. Необходимые дозы зависят от тяжести заболевания. Лечение должно быть начато в раннем возрасте, до того, как хроническое воспаление приведет к необратимым повреждениям органов, таким как глухота или амилоидоз. Это требует ежедневных подкожных инъекций. Часто отмечаются реакции в месте инъекции, но со временем они проходят. Еще одним препаратом, подавляющим ИЛ-1, является Рилонацепт. Этот препарат одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) для больных старше 11 лет, страдающих FCAS или MWS. Необходимы еженедельные подкожные инъекции. Канакинумаб является еще одним препаратом, подавляющим ИЛ-1, который одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) и Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) для

Ассоциация детских ревматологов. Проект клинических рекомендаций.

лечения больных CAPS в возрасте от 4 лет. В ряде исследований было показано, что этот препарат позволяет эффективно контролировать воспалительные проявления при CAPS, если его вводить посредством подкожной инъекции один раз в 4–8 недель в зависимости от тяжести. Канакинумаб зарегистрирован в РФ для лечения больных CAPS. Ввиду генетического характера заболевания можно предположить, что фармакологическая блокада ИЛ-1 должна поддерживаться в течение длительного времени, если не всю жизнь.

Каков долгосрочный прогноз заболевания?

Долгосрочный прогноз FCAS хороший, но на качестве жизни могут сказываться повторяющиеся эпизоды лихорадки. При синдроме MWS на долгосрочный прогноз может повлиять амилоидоз и нарушение функции почек. Глухота также является значительным долгосрочным осложнением. У больных CINCA/NOMID в ходе болезни может нарушаться способность к росту. При CINCA/NOMID долгосрочный прогноз зависит от тяжести неврологических, нейросенсорных и суставных поражений. Гипертрофические артропатии могут приводить к серьезной инвалидизации. У тяжелых больных не исключена преждевременная смерть. Лечение блокаторами ИЛ-1 значительно улучшает прогноз при CAPS

3. ПОВСЕДНЕВНАЯ ЖИЗНЬ

Как может болезнь повлиять на ребенка и повседневную жизнь семьи?

На качестве жизни могут сказываться повторяющиеся эпизоды лихорадки. Часто имеет место значительная задержка с определением правильного диагноза, что влечет за собой волнения родителей, а иногда и ненужные медицинские процедуры.

Как насчет школы?

Для детей с хроническими заболеваниями важное значение имеет продолжение обучения. Есть несколько факторов, которые могут вызвать проблемы с посещением школы, и поэтому важно разъяснить возможные потребности ребенка учителям. Родители и учителя должны сделать все, от них зависящее, чтобы ребенок мог участвовать в школьных мероприятиях в обычном порядке не только для того, чтобы ребенок был успешным в учебе, но, и чтобы он был принят и нашел признание в кругу своих сверстников и взрослых. Будущая интеграция в профессиональном мире имеет важное значение для молодого пациента и является одной из целей глобальной помощи хроническим больным.

Как насчет спорта?

Занятия спортом являются важным аспектом повседневной жизни любого ребенка. Одна из целей терапии состоит в том, чтобы позволить детям вести нормальную жизнь, насколько это возможно, и чувствовать, что они ничем не отличаются от своих сверстников.

Поэтому ребенок может заниматься любыми видами деятельности, которые ему под силу. Тем не менее, в период острой фазы необходимо ограничить физические нагрузки или обеспечить отдых.

Как насчет диеты?

Никаких конкретных диетических рекомендаций дать нельзя. В целом, ребенок должен соблюдать сбалансированную, нормальную для своего возраста диету. Здоровая, хорошо сбалансированная пища с достаточным содержанием белков, кальция и витаминов рекомендуется для растущего ребенка.

Может ли климат влиять на течение болезни?

Симптомы могут провоцироваться низкими температурами.

Можно ли ребенку делать прививки?

Ребенок может быть и должен быть вакцинирован; однако лечащего врача нужно информировать о наличии заболевания, прежде чем ребенку будет проведена вакцинация, чтобы можно было предоставить надлежащие рекомендации на индивидуальной основе. Исключаются для введения живые вакцины.

Как насчет половой жизни, беременности, контрацепции?

До сих пор информация по этому вопросу в литературе отсутствует. Желательно, как и в случае других аутовоспалительных заболеваний, вдумчиво планировать беременность, так как это позволит скорректировать лечение заранее, принимая в расчет возможный побочный эффект биологических препаратов на плод.

Приложение Г1-Г4. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г1. Индекс активности аутовоспалительных заболеваний AIDAI

Название на русском языке: Индекс активности аутовоспалительных заболеваний

Оригинальное название (если есть): Auto-Inflammatory Diseases Activity Index (AIDAI)

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Piram M, et al. Ann Rheum Dis. 2014;73:2168-73.

Тип (подчеркнуть): - индекс

Идентификационный номер		Возраст					Месяц					Год	
Симптомы аутовоспалительного заболевания, возникшие в течение сегодняшнего дня													
Дни	Повышение температуры тела ≥ 38 °C (100,4 °F)	Общие симптомы	Боль в животе	Тошнота/рвота	Диарея	Головная боль	Боль в груди	Болезненные лимфоузлы	Артралгия или миалгия	Отечность суставов	Нарушения со стороны органа зрения	Кожная сыпь	Принятые обезболивающие препараты
(a)	(b)	(c)	(d)	(e)	(f)	(g)	(h)	(i)	(j)	(k)	(l)		
Оценка симптомов:	0/1	0/1/имеется/отсутствует	0/1/имеется/отсутствует										
1													
2													
3													
....													
31													

Каждая линия соответствует дню месяца; дневник заполняется на всем протяжении периода обострения. Симптомы оцениваются как «имеются» (1) или «отсутствуют» (0); должен использоваться отдельный дневник для каждого месяца. Если обострения не было в течение месяца, дневник остается незаполненным; отмечаются только те симптомы, которые связаны с аутовоспалительным заболеванием.

Ключ (интерпретация):

Общая оценка индекса AIDAI < 9 баллов позволяет отделить неактивных пациентов от активных пациентов (с общей оценкой индекса ≥ 9 баллов).

Приложение Г2. Индекс активности CAPS (DAS-MWS)

Название на русском языке: Индекс активности CAPS (DAS-MWS)

Оригинальное название (если есть): Индекс активности CAPS (DAS-MWS)

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): 1. Kuemmerle-Deschner J.B., Ozen S., Tyrrell P.N. et al. Diagnostic criteria for cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS) Ann Rheum Dis 2017;76:942-947. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209686
2. Piram M., Koné-Paut I. Lachmann H.J. et al. on the behalf of EUROFEVER, EUROTRAPS and the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) networks Validation of the Auto-Inflammatory Diseases Activity Index (AIDAI) for hereditary recurrent fever syndromes. Ann Rheum Dis 2014;73:2168–2173. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203666
3. Terreri M. T., Bernardo W. M., Len C. A. et al. Guidelines for the management and treatment of periodic fever syndromes: Cryopyrin-associated periodic syndromes (cryopyrinopathies - CAPS). Rev Bras Reumatol Engl Ed. 2016; 56,1: 44-51.

Тип (подчеркнуть): - **индекс**

Включает 10 аспектов, 9 из которых отражают вовлечение органов и систем:

1. лихорадка
2. головная боль
3. поражение глаз
4. нарушение слуха
5. оральные язвы
6. боли в животе
7. заболевания почек
8. мышечно-скелетные симптомы
9. сыпь
10. PGAS (Patient Global Assessment Score) - глобальная оценка активности пациентом по шкале ВАШ

Ключ (интерпретация): Каждый симптом оценивается в баллах согласно индексу MWS-DAS как 0 – отсутствие симптомов, 1 - легкие симптомы, 2 - тяжелые для каждого параметра активности болезни.

Оценка <10 баллов по DAS-MWS – отражает легкое течение

≥ 10 баллов является показателем высокой активности и тяжелого течения MWS

Предикторы плохого прогноза:

1. Тяжелый MWS (DAS-MWS ≥ 10 баллов)
2. Женский пол
3. Снижение слуха

4. Мышечно-скелетные проявления
5. PGAS (Physician Global Assessment Score), PMS (Patient Mood Score), PPS (Patient Performance Score)
6. Снижение уровня гемоглобина
7. Повышение СОЭ

ПРОЕКТ

Приложение Г3. Индекс повреждений при аутовоспалительных заболеваниях (ADDI)

Оригинальное название (если есть): Autoinflammatory Disease Damage Index

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Ter Haar NM, van Delft ALJ, Annink KV et al.: In silico validation of the Autoinflammatory Disease Damage Index. Ann Rheum Dis 2018; 77: 1599-605.

Тип (подчеркнуть): - индекс

Подверженные системы	*Степень тяжести	**Счёт
Репродуктивная система:		Максимум 2
Недостаточность репродуктивной функции/бесплодие		2
Аменорея		1
Почечная составляющая/амилоидоз		Максимум 6
Амилоидоз	Ограниченный/Обширный	2/3
Протеинурия		1
Почечная недостаточность	Умеренная/Тяжёлая	2/3
Отклонения в развитии		Максимум 3
Отставание в росте		2
Задержка полового созревания		1
Серозные		Максимум 1
Серозное рубцевание		1
Неврологические		Максимум 6
Задержка развития		2
Нарушение когнитивных функций		3
Повышенное внутричерепное давление		2
Вовлечение центральной нервной системы		3
Слух		Максимум 2
Потеря слуха	Умеренная/Тяжёлая	1/2
Зрение		Максимум 3
Вовлечение органов зрения	Лёгкое/Умеренное/Тяжёлое	1/2/3
Опорно-двигательный аппарат		Максимум 4
Ограничение подвижности суставов		2
Деформация костей		2
Остеопороз		1
Боль в костях/мышцах		1
Общий счёт индекса ADDI определяется как сумма 8 категорий (максимум 27)		

Примечания:

***Степень тяжести:** счёт зависит от тяжести повреждения. **Амилоидоз:** ограниченный, затрагивает один орган; обширный, затрагивает более одного органа. **Почечная недостаточность:** умеренная, СКФ в пределах 15 и 60 мл/мин/1,73 м²; тяжелая, СКФ < 15 мл/мин/1,73 м², диализ или трансплантация. **Потеря слуха:** умеренная, нарушения слуха, не требующие использования слухового аппарата или кохлеарного имплантата; тяжелая, нарушения слуха, требующие использования слухового аппарата или кохлеарного имплантата. **Вовлечение органов зрения:** легкое, нарушения, не приводящие к нарушению зрения; умеренное, нарушения, приводящие к нарушению зрения; тяжёлые, практическая слепота.

****Счёт,** который присваивается согласно повреждению системы. Для тех систем, для которых существует шкала степени тяжести, наименьшее значение счёта приведено для легкой степени проявления, наибольшее значение – для тяжёлой. Для каждой категории счёт лимитирован максимальным значением.

Словарь терминов:

Аменорея: Первичная аменорея: отсутствие менархе к возрасту 16 лет или отсутствие менархе в течение 5 лет после телархе у женщин. Вторичная аменорея: отсутствие менструации в течение последовательных 6 месяцев и более у женщин, у которых ранее были менструации.

Амилоидоз: Симптоматический амилоидоз, подтвержденный окраской срезов тканей Конго красным или амилоид P(SAP) сцинтиграфией.

Деформация костей: Деформация костей или гипертрофия, подтвержденные клинически и/или посредством визуализирующих исследований.

Вовлечение центральной нервной системы: Очаговый неврологический дефицит (грубый и / или небольшой сенсомоторный), общий дефицит (например, память, поведение), судороги и спинномозговая симптоматика. Нейропсихиатрические расстройства, не связанные с заболеванием, не должны оцениваться

Когнитивные расстройства: Необходимость специального обучения ввиду нарушения когнитивных функций или IQ < 70 согласно нейрофизиологической оценке или других эквивалентных систем.

Задержка развития: Неспособность достичь возрастных этапов в развитии, включая язык/речь, моторные, социальные / эмоциональные и когнитивные этапы.

Повышенное внутричерепное давление: Признаки и/или симптомы повышенного внутричерепного давления, подтвержденные соответствующими методами.

Задержка роста: определяется как наличие по крайней мере 2 из 3 следующих признаков:

- Рост меньше, чем третий перцентиль, или меньше -2 стандартного отклонения (SD) от характерного для данного возраста.
- Скорость роста за последние 6 мес. меньше, чем третий перцентиль, или меньше -2 SD от характерного для данного возраста
- Пересечение не менее 2 центилей (5%, 10%, 25%, 50%, 75%, 90%, 95%) на графике роста

Для пациентов старше 18 лет: патологический низкий рост (например, меньше 3-го перцентилля или -2 SD для нормальной популяции).

Потеря слуха: Нейросенсорные нарушения слуха, подтвержденные аудиометрией или другой соответствующей возрасту методологией, или потребность в слуховых аппаратах или кохлеарном имплантате.

Бесплодие: Заболевание репродуктивной системы, определяемое неспособностью достичь клинической беременности после 12 месяцев или более регулярного незащищенного полового акта, не из-за известных нарушений у здорового партнёра.

Ограничение подвижности суставов: Фиксированное ограничение в нормальном диапазоне движений суставов, влияющих на функцию, с или без деструктивной артропатии или аваскулярного некроза.

Скелетно-мышечная боль: Невоспалительная мышечно-скелетная боль, ухудшающая повседневную деятельность.

Повреждение органов зрения: Повреждение органов зрения (например, атрофия зрительного нерва, повышенное внутриглазное давление или катаракта), подтвержденное офтальмологом, с нарушением зрения или без него.

Остеопороз: Снижение минеральной плотности кости в сочетании с компрессионным переломом позвоночника и / или патологическими переломами костей, подтвержденными визуализирующими методами исследования, которые могут включать остеоденситометрию кости. Наличие изолированного снижения минеральной плотности костной ткани не является достаточным для постановки диагноза «остеопороз».

Ассоциация детских ревматологов. Проект клинических рекомендаций.

Протеинурия: Стойкое соотношение белка и креатинина в моче > 20 мг / ммоль в первой утренней моче; и / или суточная экскреция белка $> 0,3$ г / 24 ч или отношение альбумина мочи к креатинину > 15 мг/ммоль.

Задержка полового созревания: Стадия Таннера ниже -2 SD для возраста или ниже 3-го перцентиля для возраста или любая стадия Таннера после фармакологической индукции пубертата.

Почечная недостаточность: Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл /мин/ $1,73$ м², диализ или трансплантация.

Рубцевание серозных оболочек: Симптоматические спайки или фиброз, затрагивающие перикард, плевру, брюшину и/или забрюшинное пространство, подтвержденное методами визуализации, эндоскопией или хирургией.

ПРОЕКТ

Приложение Г4. Сроки проведения контроля эффективности терапии CAPS

№	МНН лекарственного средства	Сроки проведения контроля эффективности терапии ¹
1	Канакинумаб	Через 3 месяца с момента начала лечения. Далее – каждые 6 месяцев

¹Коррекция терапии проводится на любом этапе лечения при ее неэффективности и/или небезопасности

ПРОЕКТ