

УТВЕРЖДАЮ

Президент Ассоциации
медицинских генетиков
академик РАН, д.м.н.,
директор ФГБНУ «МГНЦ»



УТВЕРЖДЕНО

Решением Правления (Протокол № 39-08/2026 от 06.08.2026 г.)

Президент Ассоциации детских ревматологов

чл.-корр. РАН, профессор, д.м.н., руководитель НИИ детской ревматологии, заведующий ревматологическим отделением ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, директор КИДЗ им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России

(Сеченовский Университет)



Е.И. Алексеева

Клинические рекомендации

Криопирин-ассоциированные периодические синдромы (Другие уточненные нарушения с вовлечением иммунного механизма, не классифицированные в других рубриках)

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем:

D89.8

Возрастная группа:

Дети от 0 до 18 лет

Год утверждения:

2026 (пересмотр каждые 3 года)

Разработчики клинической рекомендации:

- Ассоциация детских ревматологов
- Ассоциация медицинских генетиков

УТВЕРЖДЕНЫ

- Ассоциацией детских ревматологов
06.08.2026 г.
- Ассоциацией медицинских генетиков
06.08.2026 г.

ОДОБРЕНЫ

Научно-практическим советом Министерства
Здравоохранения Российской Федерации
13.07.2026 г.

Оглавление

Оглавление	2
Список сокращений.....	5
Термины и определения.....	7
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).....	9
1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	9
1.5.1. Новые классификационные критерии Eurofever/PRINTO для CAPS при наличии молекулярно-генетического исследования.	9
1.5.2. Клинические классификационные критерии CAPS Eurofever/PRINTO*.	10
1.6. Клиническая картина криопирин-ассоциированных периодических синдромов.....	11
1.6.1. Клиническая картина семейного холодового аутовоспалительного синдрома	11
1.6.2. Клиническая картина синдрома Макла-Уэллса.....	11
1.6.3. Клиническая картина синдрома CINCA/NOMID	12
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.....	14
2.1. Обследование пациентов с подозрением на криопирин-ассоциированные периодические синдромы	14
2.1.1. Жалобы и анамнез	14
2.1.2. Физикальное обследование	15
2.1.3. Лабораторные диагностические исследования	18
2.1.4. Инструментальные диагностические исследования	24
2.1.5. Иные диагностические исследования.....	30
2.2. Обследование пациентов с криопирин-ассоциированными периодическими синдромами с подозрением на гемофагоцитарный синдром	33
2.2.1. Физикальное обследование при подозрении на гемофагоцитарный синдром.....	33
2.2.2. Лабораторные диагностические исследования при подозрении на гемофагоцитарный синдром.....	35
2.2.3. Инструментальные диагностические исследования при подозрении на гемофагоцитарный синдром.....	39
2.2.4. Иные диагностические исследования при подозрении на гемофагоцитарный синдром.....	40
2.2.5. Критерии установления диагноза вторичный гемофагоцитарный синдром пациентам с криопирин-ассоциированными периодическими синдромами.	41
2.2.6. Персонифицированный алгоритм диагностики вторичного гемофагоцитарного синдрома.....	41
2.3. Обследование пациентов с подтвержденным диагнозом криопирин-ассоциированными периодическими синдромами в стадии активной болезни с целью назначения/коррекции терапии	42
Жалобы и анамнез см. раздел 2.1.1.....	42
Физикальное обследование см. раздел 2.1.2.	42
2.3.1. Лабораторные диагностические исследования	42
2.3.2. Инструментальные диагностические исследования	48
2.3.3. Иные диагностические исследования.....	51

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	54
3.1. Консервативное лечение	54
3.1.2. Лечение гемофагоцитарного синдрома у пациентов с криопирин-ассоциированными периодическими синдромами.....	57
3.2. Хирургическое лечение	60
3.3. Немедикаментозное лечение	61
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов.....	61
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....	63
5.1. Профилактика	63
5.2. Контрольное обследование пациентов с криопирин-ассоциированным периодическим синдромом в условиях стационара/дневного стационара, инициировавшего назначение ГИБП/иммунодепрессанта.....	65
Жалобы и анамнез см. раздел 2.1.1.....	65
Физикальное обследование см. раздел 2.1.2.....	65
5.2.1 Онконастороженность у пациентов с криопирин-ассоциированными периодическими синдромами условиях лечения ГИБП в сочетании (или без) ГК.....	83
5.3. Контрольное обследование в рамках диспансерного наблюдения в амбулаторно-поликлинических условиях	85
Жалобы и анамнез см. раздел 2.1.1.....	85
Физикальное обследование см. раздел 2.1.2.....	85
6. Организация оказания медицинской помощи	95
6.1. Показания к госпитализации и выписке пациентов.....	95
6.1.1. Подозрение на криопирин-ассоциированные периодические синдромы.....	95
6.1.2. Установленный диагноз криопирин-ассоциированного периодического синдрома, активная стадия.....	95
6.1.3. Установленный диагноз криопирин-ассоциированный периодический синдром с активным гемофагоцитарным синдромом	95
6.1.4. Установленный диагноз криопирин-ассоциированного периодического синдрома в стадии ремиссии	96
6.2. Нормативно-правовые документы, в соответствии с которыми оказывается медицинская помощь детям с криопирин-ассоциированными периодическими синдромами	96
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)	98
7.1 Исходы и прогноз	99
Критерии оценки качества медицинской помощи	100
Организационно-технические условия оказания медицинской помощи.....	100
Список литературы.....	132
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке клинических рекомендаций	152
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	153
Целевая аудитория.....	153
Приложение А3. Сроки проведения контроля эффективности терапии CAPS.....	155
Приложение Б. Алгоритмы действий врача	156
Приложение В. Информация для пациента	163
Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях.....	169
Приложение Г1. Индекс активности аутовоспалительных заболеваний AIDAI	169

Приложение Г2. Индекс активности CAPS (DAS-MWS).....	170
Приложение Г3. Индекс повреждений при аутовоспалительных заболеваниях (ADDI).....	171

Список сокращений

АВЗ – Аутовоспалительные заболевания

АГ – Артериальная гипертензия

АЛТ – Аланинаминотрансфераза

АСТ – Аспартатаминотрансфераза

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 (ингибиторы интерлейкина L04AC)

ГК – Глюкокортикоиды (H02AB)

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 и противоревматические препараты (M01A)

ОРИ – Острая респираторная инфекция

ПШГ – Пурпура Шенлейна-Геноха

ПЭТ – Позитронная эмиссионная томография

РДС – Респираторный дистресс-синдром

РС – Рассеянный склероз

РФ – Ревматоидный фактор

РФП – Радиофармпрепарат

САА – Сывороточный амилоид А

СОЭ – Скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

СШ – Синдром Шницлера

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 – Электрокардиограмма

ЭхоКГ – Эхокардиография

ЮА – Юношеский артрит

ЮАС – Ювенильный анкилозирующий спондилоартит

CINCA – 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 B27 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-Уэллса

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)

...^{}** – лекарственный препарат, входящий в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения

...[#] – «сведения о способе применения лекарственного препарата и дозе, длительности его приема с указанием ссылок на клинические исследования эффективности и безопасности применяемого режима дозирования при данном заболевании либо ссылок на соответствующие источники литературы в случае если тезис-рекомендация относится к лекарственному препарату для медицинского применения, используемому в не соответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата» (off label).

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.

Антинуклеарный фактор (АНФ) – аутоантитела, направленные против растворимых компонентов клеточного ядра (рибонуклеопротеинов), составляют целое семейство (более 200 разновидностей) антинуклеарных (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 филагтрина 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 числе 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 пептиды при их наличии). Эти пептиды представляют собой фрагменты белков, разрушенных в протеасомах. 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 изменениям 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. *Juvenilis* – 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 [1–5].

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.

Инфламмасома – 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 (ИЛ-1 β и ИЛ-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 инфламмасы *NLRP3*, повышению экспрессии ИЛ-1 β , развитию клинической картины аутовоспалительного заболевания.

С гиперпродукцией провоспалительного цитокина ИЛ-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 [2,3,5].

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 [2,3,5,6].

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

D89.8 Другие уточненные нарушения с вовлечением иммунного механизма, не классифицированные в других рубриках

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» [7].

1.5.1. Новые классификационные критерии Eurofever/PRINTO для CAPS при наличии молекулярно-генетического исследования.

Новые классификационные критерии Eurofever/PRINTO для CAPS при наличии молекулярно-генетического исследования представлены в табл. 1.

Таблица 1. Классификационные критерии Eurofever/PRINTO для CAPS при наличии молекулярно-генетического исследования [8,9].

Наличие подтверждающего генотипа* *NLRP3* и как минимум одного из критериев, перечисленных

ниже:
• Уртикарная сыпь • Покраснение глаз (конъюнктивит, эписклерит, увеит) • Нейросенсорная тугоухость
ИЛИ
при отсутствии подтверждающего генотипа NLRP3 [†] , наличие как минимум двух критериев из нижеперечисленных:
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 транспозиции (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.

1.5.2. Клинические классификационные критерии CAPS Eurofever/PRINTO*.

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. Клинические классификационные критерии CAPS Eurofever/PRINTO*[10].

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

*Данные критерии могут быть использованы в качестве возможного инструмента для направления пациента с подозрением на CAPS для проведения молекулярно-генетического

анализа или в качестве критериев классификации в случае, если проведение генетического тестирования невозможно.

1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

CAPS представлены тремя вариантами, отличающимися по тяжести течения, прогнозу и характеру формирующихся осложнений:

- 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 [1–5].

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% пациентов) и почечной недостаточности [3,6,11]. 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-Уэллса

Синдром Макла-Уэллса (MWS) является промежуточным по тяжести среди CAPS и характеризуется повторяющимися эпизодами лихорадки и уртикарной сыпи, сопровождающимися симптомами поражения суставов и глаз [1,12–14].

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 (2-5 мм) до крупнопятнистых (5-6 см) или сливных. Сыпь бывает нестойкой или постоянно присутствует. Может провоцироваться холодом, персистирует в течение длительного времени. Миалгии,

артралгии/артриты, чаще олигоартрит 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% пациентов, обычно в подростковом возрасте или у молодых людей.

Частым осложнением MWS является АА-амилоидоз почек (у 20-40% пациентов) [1,11,13,14].

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 [1,11,13,14].

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% пациентов 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%). 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 [2,3,6,11].

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 (кровотечения); 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 $\geq 0,5$ г; ** – соответствует суточной протеинурии $\geq 3,5$ г.

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), 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 **проведение** диагностики, в том числе дифференциальной диагностики, всем пациентам с подозрением на криопирин-ассоциированные периодические синдромы **в условиях стационара, оказывающего медицинскую помощь детям с ревматическими заболеваниями** с целью установления диагноза [1,5,11,13-15,22]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение сбора анамнеза и жалоб у всех пациентов с подозрением на CAPS с целью выявления клинических особенностей CAPS [1,5,11,13-15,22]. (УДД 5, УУР С)

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.

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

- Рекомендуется проведение сбора анамнеза и жалоб терапевтического у всех пациентов с целью выявления особенностей течения патологического процесса [11,13,22]. (УДД 5, УУР С)

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 психомоторного/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 проведение **термометрии общей** у всех пациентов с целью оценки выраженности и характера лихорадки [11,13,22]. (УДД 5, УУР С)

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

- Рекомендуется проведение **оценки общего состояния** у всех пациентов с целью последующего динамического мониторинга [11,13,22]. (УДД 5, УУР С)

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 проведение **визуального осмотра терапевтического и визуального исследования при патологии полости рта** у всех пациентов с целью выявления сыпи, поражения слизистых [11,13,22]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: для FCAS характерна уртикарноподобная сыпь, индуцированная воздействием холода, нередко ежедневная; для синдрома Макла-Уэллса – уртикарноподобная сыпь, усиливающаяся во время атак; для синдрома CINCA/NOMID – уртикарноподобная 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 рта могут выявляться эрозии и язвочки.

- Рекомендуется проведение **пальпации терапевтической** у всех пациентов с целью выявления периферической лимфаденопатии [11,13,22]. (УДД 5, УУР С)

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

- Рекомендуется проведение **сбора анамнеза и жалоб, визуального осмотра, перкуссии и пальпации при патологии сердца и перикарда** у всех пациентов с целью выявления физикальных признаков ее поражения [11,13,22]. (УДД 5, УУР С)

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

- Рекомендуется проведение **сбора анамнеза и жалоб, визуального осмотра, перкуссии и пальпации при заболеваниях легких и бронхов** у всех пациентов с целью выявления физикальных признаков ее поражения [11,13,22]. (УДД 5, УУР С)

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

- Рекомендуется проведение **сбора анамнеза и жалоб, визуального осмотра, перкуссии, пальпации при заболеваниях печени и желчевыводящих путей,**

поджелудочной железы, пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, тонкой кишки, толстой кишки у всех пациентов с целью выявления физикальных признаков ее поражения [11,13,22]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: пациенты с синдромом Макла-Уэллса 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 **сбор анамнеза и жалоб при патологии суставов, визуальное исследование суставов, пальпация суставов** у всех пациентов с целью выявления активного артрита [11,13,22]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: при FCAS чаще всего наблюдаются артралгии без внешних изменений и функциональных нарушений и миалгии; при синдроме Макла-Уэллса – 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 определение объема движения во всех суставах: определение объема пассивного движения одного сустава в одной плоскости, определение объема активного движения одного сустава в одной плоскости всем пациентам с артралгиями/артритом с целью выявления функциональной недостаточности [4,23]. (УДД 5, УУР С)

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, расстегнуть и застегнуть пуговицы. В норме пальцы легко касаются ладони.
- Тазобедренные суставы: проверить отведение (не менее 140°), приведение (должен коснуться бедрами и коленями груди), ротация наружная и внутренняя (в норме – не менее 40-45°).
- Проба на внутреннюю ротацию в тазобедренных суставах. При этом ребёнок лежит на спине с согнутыми под углом 90° тазобедренными и коленными суставами. Держа колени вместе, поворачивают голени кнаружи.
- Почти при всех заболеваниях тазобедренных суставов в первую очередь изменяется внутренняя ротация.
- Коленные суставы. Попросить: согнуть ноги в коленных суставах (должен достать пяткой до ягодицы), сесть на колени и опустить ягодицы на пятки, разогнуть коленные суставы (угол 180°), присесть на корточки.
- Проверить симптом баллотации надколенника.
- Нижние конечности сгибают в коленных суставах. Обычно касание пятками ягодиц происходит без труда. Максимально разгибают нижние конечности в коленных суставах в положении ребёнка на спине.
- Суставы стоп, голеностопные суставы. Проверить: тыльное сгибание (в норме – угол 45°), подошвенное разгибание (в норме – угол 20°), супинация (поворот стопы внутрь – 30°), пронация (поворот стопы кнаружи – 20°). Попросить: встать на цыпочки и пройти, встать на пятки и пройти (в норме ребенок должен сделать это без затруднений). Наблюдают за асимметрией при перемещении лодыжек в разных направлениях. Заметное ограничение сгибания выявляют обычно без затруднений, даже при отсутствии видимой припухлости суставов.
- Рекомендуется **оценить походку** всем пациентам с артралгиями/артритом с целью выявления характера ее нарушения [4,23]. (УДД 5, УУР С)

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 проведение **сбора анамнеза и жалоб при заболеваниях мышц, сбор анамнеза и жалоб при патологии костной системы, визуальное исследование мышц и костной системы, пальпация мышц и костной системы** с целью выявления характера ее поражения [11,13,22]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: при всех вариантах CAPS наблюдается миалгия.

- Рекомендуется проведение **сбора анамнеза и жалоб, визуального осмотра, перкуссии, пальпации при патологии почек и мочевыделительной системы** у всех пациентов с целью выявления характера ее поражения [11,13,17,20,22,24]. (УДД 5, УУР С)

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** [4,11,13,22,23,25,25–27]. (УДД 5, УУР С)

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, сальмонеллёз, 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** (исследование скорости оседания эритроцитов, исследование уровня эритроцитов в крови, исследование уровня лейкоцитов в крови, исследование уровня тромбоцитов в крови, проведение дифференцированного подсчета лейкоцитов (лейкоцитарная формула), исследование уровня общего гемоглобина в крови) всем пациентам с целью оценки активности заболевания и выявления патологических изменений [11,13,22,28–34]. (УДД 3, УУР С)

Комментарии: при FCAS повышение уровня острофазовых маркеров (СОЭ, число лейкоцитов, тромбоцитов) наблюдается во время приступов; между приступами воспалительной активности нет; при синдроме Макла-Уэллса 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)** с определением протромбинового индекса, определением активности антитромбина III в крови; исследованием уровня плазминогена в крови и исследованием уровня фибриногена в крови, определением концентрации Д-димера в крови, исследованием уровня растворимых фибринмономерных комплексов в крови, определением протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме, активированного частичного тромбопластинового времени, определением тромбинового времени в крови, исследованием активности и свойств фактора Виллебранда в крови всем пациентам с целью оценки состояния системы гемостаза [35–38]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: в активном периоде болезни наблюдается повышение концентрации фибриногена крови; при Д-димера, повышение 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 **тромбоэластографии** пациентам с признаками васкулита с целью оценки выраженности нарушений в системе гемостаза, степени риска развития тромбоза и кровотечения [35–37,39–43]. (УДД 4, УУР С)
- Рекомендуется проведение **анализа крови биохимического общетерапевтического** (исследование уровня общего белка в крови, исследование уровня альбумина в крови, исследование уровня общего билирубина в крови, исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови, исследование уровня креатинина в крови, исследование уровня мочевины в крови, исследование уровня мочевой кислоты в крови, исследование уровня глюкозы в крови, исследование уровня ферритина в крови, исследование уровня триглицеридов в крови, исследование уровня холестерина в крови, исследование уровня холестерина липопротеинов низкой плотности, исследование уровня натрия в крови, исследование уровня калия в крови, исследование уровня общего кальция в крови, определение активности лактатдегидрогеназы в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности гамма-глутамилтранспептидазы в крови, определение активности щелочной фосфатазы в крови, исследование уровня железа сыворотки крови, определение активности креатинкиназы в крови, определение активности панкреатической амилазы в крови, определение активности липазы в крови) всем пациентам с целью выявления патологических изменений [2,4,11,13,22,28–31,34,44,45]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: 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 исследование **уровня иммуноглобулинов** в крови в крови всем пациентам с целью оценки состояния иммунного статуса и исключения первичного иммунодефицитного состояния [2,4,27,44]. (УДД 3, УУР С)

Комментарии: при CAPS концентрация иммуноглобулинов крови М и G в пределах нормы или повышена.

- Рекомендуется определение содержания антител к антигенам ядра клетки и ДНК, определение содержания ревматоидного фактора (РФ) в крови, определение маркеров ANCA-ассоциированных васкулитов: PR3 (с-ANCA), МПО (р-ANCA), определение содержания антицентромерных антител в крови, определение содержания антител к РНК в крови, определение содержания антител к циклическому цитрулиновому пептиду (анти-CCP) в крови (АЦЦП); определение содержания антиядерных антител к Sm-антигену, определение содержания антител к Scl-70, исследование уровня С3 фракции комплемента, исследование уровня С4 фракции комплемента всем пациентам с целью исключения первичного иммунодефицита, подтверждения/исключения наличия других ревматических болезней [2,4,27,44]. (УДД 3, УУР С)

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

- Рекомендуется определение **антистрептолизина-О** в сыворотке крови всем пациентам с целью исключения/подтверждения инфицированности β гемолитическим стрептококком группы А [2,4,44,46]. (УДД 3, УУР С)

Комментарии: повышение уровня антистрептолизина-О в сыворотке крови свидетельствует об острой или хронической стрептококковой инфекции, которая может провоцировать приступ CAPS.

- Рекомендуется исследование уровня **С-реактивного белка** в сыворотке крови всем пациентам с целью определения активности заболевания [2,4,27]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: при FCAS уровень СРБ сыворотки крови повышен в период атаки; при синдроме Макла-Уэллса и CINCA/NOMID – на протяжении всего заболевания.

- Рекомендуется определение основных групп по системе АВ0, определение подгруппы и других групп крови меньшего значения А-1, А-2, D, Сс, Е, Kell, Duffy, определение антигена D системы Резус (резус-фактор) всем пациентам перед проведением инвазивных исследований (эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия с биопсией, получение цитологического препарата костного мозга путем пункции, цитологическое исследование отпечатков трепанобиоптата костного мозга, биопсия кости) [4,44,47–49] (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение **общего (клинического) анализа мочи**, определение альбумина в моче, определение количества белка в суточной моче, с целью исключения болезней почек, других ревматических, неревматических болезней и ятрогенных осложнений, выявления первых симптомов вторичного амилоидоза почек [11,13,22,33,50]. (УДД 5, УУР С)

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 моче осадке выявляются гиалиновые, а по мере нарастания протеинурии – зернистые цилиндры, возможны микро- и макрогематурия, лейкоцитурия при отсутствии пиелонефрита.

- Рекомендуется проведение **комплекса исследований функции почек** пациентам с клиническими/лабораторными признаками поражения почек с целью определения степени ее нарушения [17–19,21,22]. (УДД 4, УУР С)

Комментарии: проводится расчет скорости клубочковой фильтрации по Шварцу. В норме скорость клубочковой фильтрации у детей от 2 до 18 лет составляет 90-130 мл/мин/1,73м². Снижение скорости клубочковой фильтрации у пациентов с неконтролируемым течением CAPS может свидетельствовать о развитии вторичного амилоидоза почек.

- Рекомендуется проведение **комплекса исследований для диагностики и оценки степени тяжести почечной недостаточности** пациентам с клиническими/лабораторными признаками нефротического синдрома/почечной недостаточности [17–19,21,22]. (УДД 4, УУР С)

- Рекомендуется проведение **молекулярно-генетического исследования – комплекса исследований для диагностики криопирин-ассоциированных синдромов** всем пациентам с целью их подтверждения и исключения других аутовоспалительных заболеваний [11,13,22,51,52]. (УДД 4, УУР С)

Комментарии: определяются мутации в гене NLRP3, отвечающие за развитие семейной холодовой крапивницы (FCAS), синдрома Макла-Уэллса (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 **определение антигена HLA-B27 методом проточной цитофлуориметрии** всем пациентам с клиническими проявлениями CAPS с целью дифференциальной диагностики со спондилоартропатиями [4]. (УДД 5, УУР С)

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

- Рекомендуется **исследование уровня прокальцитонина в крови** всем пациентам с целью исключения сепсиса [53–55]. (УДД 4, УУР С)

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

- Рекомендуется **исследование популяций лимфоцитов** всем пациентам с целью выявления/исключения иммунодефицитных состояний и оценки активности заболевания [4,56,57]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется проведение **очаговой пробы с туберкулином** (реакция Манту, тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении**) **и/или исследование уровня интерферона-гамма на антигены *Mycobacterium tuberculosis complex* в крови** всем пациентам с целью выявления/исключения инфицированности микобактериями туберкулеза[34,50,58,59]. (УДД 4, УУР С)
- Рекомендуется определение антител классов А, М, G (IgA, IgM, IgG) к хламидии птичьей (*Chlamydia psittaci*) в крови; определение антител к хламидии пневмонии (*Chlamydia pneumoniae*) 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 [2,4]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется определение антител к сальмонелле кишечной (*Salmonella enterica*) в крови, определение антител к сальмонелле тифи (*Salmonella typhi*) в крови, определение антител классов М, G (IgM, IgG) к иерсинии псевдотуберкулеза (*Yersinia pseudotuberculosis*) в крови, определение антител к сероварам иерсинии энтероколита (*Yersinia enterocolitica*) в крови всем пациентам с целью исключения инфекционного процесса, который может протекать с клинической картиной похожей на CAPS [2,4,60]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется определение антител классов М, G (IgM, IgG) к шигелле Боуди (*Shigella boydii*) в крови, определение антител классов М, G (IgM, IgG) к шигелле дизентерии (*Shigella dysenteriae*) в крови, определение антител классов М, G (IgM, IgG) к шигелле Зонне (*Shigella sonnei*) в крови, определение антител классов М, G (IgM, IgG) к шигелле Флекснера (*Shigella flexneri*) в крови всем пациентам с целью выявления/исключения инфекционного процесса, который может протекать с клинической картиной, похожей на CAPS[2,4,60–63]. (УДД 5, УУР С)
- 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 [34,64,65]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется определение ДНК вируса Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) методом ПЦР в периферической и пуповинной крови, количественное исследование, определение ДНК вируса Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) в мазках со слизистой оболочки ротоглотки методом ПЦР, качественное исследование, определение ДНК вируса Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) методом ПЦР качественное исследование в

моче всем пациентам с целью выявления/исключения заболеваний, вызванных вирусами герпетической группы [2,4,34,50,66–70]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) методом ПЦР в периферической и пуповинной крови, количественное исследование, определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) в мазках со слизистой оболочки ротоглотки методом ПЦР, качественное исследование, определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) в моче методом ПЦР качественное исследование всем пациентам с целью выявления/исключения заболеваний, вызванных вирусами герпетической группы [2,4,34,50,66,70–73]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется определение ДНК простого герпеса 1 и 2 типов (Herpes simplex virus types 1, 2) методом ПЦР в крови, количественное исследование, определение ДНК простого герпеса 1 и 2 типов (Herpes simplex virus types 1, 2) методом ПЦР в мазках со слизистой ротоглотки качественное исследование, определение ДНК простого герпеса 1 и 2 типов (Herpes simplex virus types 1, 2) методом ПЦР качественное исследование в моче всем пациентам с целью выявления/исключения заболеваний, вызванных вирусами герпетической группы [2,4,34,50,66,74–78]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется определение антител классов М, G (IgM, IgG) к цитомегаловирусу (Cytomegalovirus) в крови всем пациентам с целью выявления/исключения активной цитомегаловирусной инфекции [2,4,34,50,66,72,79–81]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу Эпштейна-Барра (Epstein-Barr virus) в крови всем пациентам с целью выявления/исключения заболеваний, вызванных вирусом Эпштейна-Барра [2,4,34,50,66–70] (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется определение антител к капсидному антигену (VCA) вируса Эпштейна-Барра (Epstein-Barr virus) в крови всем пациентам с целью выявления/исключения заболеваний, вызванных вирусом Эпштейна-Барра [2,4,34,50,66–70]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется определение антител класса G (IgG) к ранним белкам (ЕА) вируса Эпштейна-Барра (Epstein-Barr virus) в крови всем пациентам с целью выявления/исключения заболеваний, вызванных вирусом Эпштейна-Барра [2,4,34,50,66–70]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется определение антител к вирусу простого герпеса (Herpes simplex virus) в крови всем пациентам с целью выявления/исключения заболеваний, вызванных вирусом простого герпеса [2,4,34,50,66,74–76,78,82]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется **молекулярно-биологическое исследование крови на токсоплазмы** (*Toxoplasma gondii*) пациентам, у которых есть данные о наличии контакта с животными с целью исключения токсоплазмоза [83]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется молекулярно-биологическое исследование крови на вирус гепатита С (Hepatitis C virus) и молекулярно-биологическое исследование крови на вирус гепатита В (Hepatitis B virus) пациентам с клиническими и лабораторными признаками гепатита с целью проведения дифференциальной диагностики [84–86]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: у пациентов с CAPS гепатит может развиваться на фоне применения бесконтрольного применения НПВП, а также может быть признаком вторичного гемофагоцитарного синдрома

- Рекомендуется определение антител к поверхностному антигену (HBsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) и определение антител к вирусу гепатита С (Hepatitis C virus) в крови пациентам с клиническими и лабораторными признаками гепатита с целью проведения дифференциальной диагностики [84–86]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови, определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови пациентам с признаками иммунодефицита с целью выявления/исключения инфицированности ВИЧ [87,88]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется **определение антител к лейшмании (*Leishmania*)** в крови пациентам, у которых есть данные о пребывании в эндемичных районах с целью исключения лейшманиоза [34,89–91]. (УДД 4, УУР С)
- 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 [34,50,66]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность, микробиологическое (культуральное) исследование мочи на аэробные и факультативно-анаэробные условно-патогенные микроорганизмы всем пациентам с целью выявления/исключения острого воспалительного ответа (сепсиса) и bacteriemia [66]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется проводить исследование уровня **кальпротектина в кале** всем пациентам с целью исключения ВЗК [92–94]. (УДД 5, УУР С)

2.4.4 Инструментальные диагностические исследования

- Рекомендуется проведение **комплексного ультразвукового исследования (УЗИ) внутренних органов** (включает ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное), ультразвуковое исследование почек) всем пациентам с целью выявления/исключения патологических изменений [13]. (УДД 5, УУР С)

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 с целью проведения дифференциальной диагностики с острой ревматической лихорадкой, с сЮА, болезнью Кавасаки, септическим эндокардитом, другими АВЗ (рецидивирующий перикардит [2,4,11,13,22,66,95]. (УДД 5, УУР С)

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 Kawasaki – коронарит, аневризмы коронарных артерий.

- Рекомендуется **регистрация электрокардиограммы** всем пациентам с целью выявления/исключения патологических изменений [45]. (УДД 4, УУР С)

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 Т на ЭКГ.

- Рекомендуется проведение **ультразвукового исследования сустава** пациентам с активным артритом с целью оценки выраженности выпота в полость сустава, состояния синовиальной оболочки, хряща [23,45]. (УДД 4, УУР С)

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 рентгенографии височно-нижнечелюстного сустава и/или рентгенографии межпозвоночных сочленений, и/или рентгенографии локтевого сустава, и/или рентгенографии лучезапястного сустава, и/или рентгенографии коленного сустава, и/или рентгенографии плечевого сустава, и/или рентгенографии тазобедренного сустава, и/или рентгенографии голеностопного сустава, и/или рентгенографии акромиально-ключичного сочленения, и/или рентгенографии грудинно-ключичного сочленения, и/или рентгенографии кисти и/или рентгенографии стопы в двух проекциях или компьютерной томографии сустава с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения пациентам с активным артритом с целью выявления/исключения патологических изменений [22,23,96–99]. (УДД 4, УУР С)

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

Артрит при FCAS, синдроме Макла-Уэллса неструктивный. Возможно выявление околоуставного 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 суставов (один сустав) с контрастированием с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения пациентам с активным артритом с целью исключения травматического повреждения сухожильно-связочного аппарата, менисков, опухолей, гнойного (септического) артрита, ЮА [22,23,96–99]. (УДД 4, УУР С)

- Рекомендуется проведение **обзорной рентгенографии органов брюшной полости** пациентам с абдоминальным синдромом с целью исключения кишечной непроходимости и перфорации полого органа брюшной полости [23]. (УДД 5, УУР С)

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** с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения всем пациентам с целью исключения воспалительных, а также эрозивно-язвенных процессов [45,94,100,101]. (УДД 4, УУР С)

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 патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала.

- Рекомендуется микробиологическое (культуральное) исследование биоптатов слизистой желудка хеликобактер пилори (*Helicobacter pylori*) пациентам при наличии воспалительных и/или эрозивных, и/или язвенных изменений по данным эзофагогастродуоденоскопии с целью исключения патологии ЖКТ, связанной с *Helicobacter pylori* [45,94,100,101]. (УДД 4, УУР С)

- Рекомендуется проведение биопсии пищевода с помощью эндоскопии, биопсии желудка с помощью эндоскопии, биопсии двенадцатиперстной кишки с помощью эндоскопии, биопсии тощей кишки с помощью эндоскопии с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения с патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала пищевода, патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала желудка, патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала двенадцатиперстной кишки, патолого-анатомическим исследованием материала тощей кишки пациентам при наличии воспалительных и/или эрозивных, и/или язвенных изменений слизистой оболочки по данным эзофагогастродуоденоскопии с целью исключения воспалительных заболеваний кишечника [45,94,100,101]. (УДД 4, УУР С)

- Рекомендуется проведение **колоноскопии** с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) всем пациентам с целью исключения ВЗК, амилоидоза [45,94,100,101]. (УДД 4, УУР С)

Комментарии: эрозивное/язвенное поражение слизистой оболочки кишечника может развиваться при ВЗК, амилоидозе. Для установления диагноза необходимо патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала.

- Рекомендуется проведение **биопсии толстой кишки** с помощью эндоскопии и **патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала толстой кишки** пациентам, у которых выявлены воспалительные и/или эрозивные и/или язвенные изменения в толстом кишечнике по данным колоноскопии с целью исключения ВЗК, амилоидоза [45,94,100,101]. (УДД 4, УУР С)

Комментарии: эрозивное/язвенное поражение слизистой оболочки кишечника может развиваться при ВЗК, амилоидозе. Для установления диагноза необходимо патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала.

- Рекомендуется **проведение магнитно-резонансной томографии тонкой кишки с контрастированием** (МР-энтерографии, гидро-MPT) с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения пациентам с клиническими признаками воспалительных заболеваний кишечника и/или повышением уровня кальпротектина в кале при отсутствии изменений по данным эзофагогастродуоденоскопии и колоноскопии с целью исключения противопоказаний для проведения тонкокишечной эндоскопии видеокапсульной (исключения/подтверждения стриктур тонкой кишки или при подозрении на данные состояния) [102–105]. (УДД 1, УУР В)

Комментарии: при наличии стриктур тонкой кишки проведение тонкокишечной эндоскопии видеокапсульной противопоказано.

- Рекомендуется проведение **тонкокишечной эндоскопии видеокапсульной** пациентам с клиническими признаками воспалительных заболеваний кишечника и/или повышением уровня кальпротектина в кале при отсутствии изменений по данным эзофагогастродуоденоскопии и колоноскопии с целью исключения болезни Крона с изолированным поражением тонкого кишечника [93]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется проведение **компьютерной томографии органов грудной полости** с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения всем пациентам с целью выявления плеврита, исключения/подтверждения пневмонии, онкологических/онкогематологических/лимфопролиферативных заболеваний, туберкулеза, саркоидоза, гранулематозных васкулитов [45,59,106]. (УДД 4, УУР С)
- Рекомендуется проведение **магнитно-резонансной томографии головного мозга с контрастированием, магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости с внутривенным контрастированием, магнитно-резонансной томографии забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием, магнитно-резонансной томографии органов малого таза с внутривенным контрастированием** с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения всем пациентам с целью и выявления/исключения онкологических/онкогематологических/лимфопролиферативных заболеваний, туберкулеза, абсцессов [45,59,106]. (УДД 4, УУР С)

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 **компьютерной томографии головного мозга, компьютерной томографии органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием, компьютерной томографии забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастированием** с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без

его применения пациентам при наличии противопоказаний к проведению МРТ с целью исключения поражения внутренних органов при CAPS, выявления/исключения онкологических/онко-гематологических/ лимфопролиферативных заболеваний, туберкулеза, абсцессов [45,59,106]. (УДД 4, УУР С)

- Рекомендуется проведение **магнитно-резонансной томографии головного мозга с контрастированием, магнитно-резонансной томографии спинного мозга с контрастированием (один отдел)** с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения пациентам с симптомами поражения ЦНС с целью выявления/исключения патологических изменений [16,107]. (УДД 4, УУР С)
- 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 пациентам с симптомами поражения ЦНС с целью выявления/исключения патологических изменений [16,107]. (УДД 4, УУР С)

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 при отсутствии противопоказаний [24]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: противопоказания для проведения биопсии почки включают: тромбоцитопению, коагулопатию, применение препаратов из группы гепарина, зависимость от гемодиализа. Выполнение биопсии почки при наличии противопоказаний связано с высоким риском кровотечения, формирования и инфицирования гематомы. При пререклинической 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, матовые, 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) стадии 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 [11,13,22,66]. (УДД 5, УУР С)

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

- 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 патологоанатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала** пациентам с выраженным увеличением размеров периферических и/или внутригрудных, и/или внутрибрюшных лимфатических узлов на этапе установления диагноза до назначения патогенетической терапии лимфоузла с целью исключения гемобластозов, лимфопролиферативных заболеваний, метастатического поражения лимфатического узла [108]. (УДД 4, УУР С)

Комментарии: в случае применения ГК 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; иммуноцитохимическим исследованием отпечатков трепанобиоптата костного мозга; иммунофенотипированием гемопоэтических клеток-предшественниц в костном мозге пациентам при нетипичном течении CAPS на этапе обследования, с целью исключения онкологических/онко-гематологических/лимфопролиферативных заболеваний/метастатического поражения костного мозга [106,108–111]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: в случае применения ГК 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 патолого-анатомическим 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, мультифокального остеомиелита [106,108–111]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: для CAPS деструкция костной ткани не характерна. Очаги деструкции характерны для мультифокального остеомиелита, злокачественных новообразований, гемобластозов, при которых могут развиваться эпизоды фебрильной лихорадки с болевым синдромом в области живота, грудной клетки, в суставах и костях. Для проведения дифференциального диагноза необходимо проведение биопсии кости.

- Рекомендуется проведение **сцинтиграфии полипозиционной костей** с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения пациентам с очагами деструкции в костях, не типичными для CAPS с

целью исключения злокачественных и доброкачественных опухолей костей и метастатического поражения костей [106,109]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: для CAPS деструкция костной ткани не характерна. Очаги деструкции характерны для мультифокального остеомиелита, злокачественных новообразований, гемобластозов, при которых могут развиваться эпизоды фебрильной лихорадки с болевым синдромом в области живота, грудной клетки, в суставах и костях. Для проведения дифференциального диагноза необходимо проведение биопсии кости.

- Рекомендуется проведение **позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией с туморотропными радиофармпрепаратами** (диагностическими радиофармацевтическими средствами (V09)) с контрастированием, при необходимости, позитронной эмиссионной томографии всего тела с туморотропными радиофармпрепаратами (диагностическими радиофармацевтическими средствами (V09)) с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения 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 выявления/исключения онкологических/онко-гематологических лимфопролиферативных заболеваний [106,108–111]. (УДД 2, УУР С)

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 и торакальной симптоматикой с целью исключения острой хирургической патологии [2,4,11,13,22,23]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется **прием (осмотр, консультация) врача-гастроэнтеролога первичный** всем пациентам с абдоминальной симптоматикой с целью решения вопроса о дальнейшем обследовании и исключения других заболеваний [2,4,11,13,22,23]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется **прием (осмотр, консультация) врача-детского онколога первичный** пациентам, у которых по результатам обследований заподозрено онкологическое или онкогематологическое заболевание, для их исключения [66,106–109,112]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: проводится по результатам обследования (компьютерной томографии органов грудной полости; магнитно-резонансной томографии головного мозга с контрастированием, магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости с внутривенным контрастированием, магнитно-резонансной томографии забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием, магнитно-резонансной томографии органов 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 иммуноцитохимического 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; позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией с опухолетропными радиофармпрепаратами (диагностическими радиофармацевтическими средствами (V09)) с контрастированием, позитронной эмиссионной томографии всего тела с опухолетропными радиофармпрепаратами (диагностическими радиофармацевтическими средствами (V09)); сцинтиграфии полипозиционной костей; патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала костного мозга (трепанобиоптат) с применением иммуногистохимических методов, биопсии кости с патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала кости костной ткани.

- 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 [2,4,11,13,22,23]. (УДД 5, УУР С)
- 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 [11,13,17,20,22,24,113]. (УДД 5, УУР С)
- 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 [16,107]. (УДД 4, УУР С)
Комментарии: атака FCAS может сопровождаться сонливостью, головной болью; при синдроме Макла-Уэллса 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 первичный** 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 [34,50,58,59]. (УДД 4, УУР С)
- Рекомендуется **прием (осмотр, консультация) врача-травматолога-ортопеда 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 [2,4,11,13,22,23]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется **прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога первичный** всем пациентам с целью выявления очагов острой инфекции ЛОР органов [2,4,11,114]. (УДД 4, УУР С)

- Рекомендуется **прием (осмотр, консультация) врача-сурдолога оториноларинголога первичный** всем пациентам с целью выявления нейросенсорной тугоухости [15,16,114]. (УДД 4, УУР С)

Комментарии: нейросенсорная тугоухость развивается у 50–70% пациентов с синдромом Макла-Уэллса, 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 [16,115]. (УДД 4, УУР С)

Комментарии: при синдроме Макла-Уэллса 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-стоматолога детского первичный** пациентам при наличии клинических показаний с целью исключения острой патологии полости рта [2,4]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется **прием (осмотр, консультация) врача-генетика первичный** пациентам, у которых по результатам молекулярно-генетического исследования выявлены мутации гене *NLRP3* с целью определения их патогенности [11,13,22]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение **осмотра (консультации) врачом-анестезиологом-реаниматологом первичного** пациентам, которым планируются поднаркозные исследования с целью оценки состояния [47,48,116–118]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение **осмотра (консультации) врачом-анестезиологом-реаниматологом первичного** пациентам, находящимся в тяжелом состоянии, с целью решения вопроса о переводе в отделение реанимации и интенсивной терапии [47,48,116–118]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение **суточного наблюдения врачом-анестезиологом-реаниматологом** всех пациентов, находящихся в критическом состоянии (полиорганная недостаточность, ГФС) с целью оказания помощи в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии [47,48,116–118]. (УДД 5, УУР С)

- 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; психологической адаптации в социуме; разработки индивидуальной программы психологической реабилитации пациента и его родителей [119–121]. (УДД 4, УУР С)

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

Вторичный гемофагоцитарный синдром (вГФС) – осложнение системного ЮА, опасный гипервоспалительный 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 [122–129].

Вторичный ГФС провоцируется вирусами (цитомегаловирусом, Эпштейна–Барр, герпес-вирусом и др.), лекарственными препаратами (НПВП, препаратами золота, сульфасалазином** и др.). Вторичный 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 [122–129].

Не всегда представляется возможным установить диагноз вГФС, так как его клинические и лабораторные проявления могут быть похожи на обострение системного ЮА, а также инфекционный процесс [122–129].

Жалобы и анамнез см. раздел 2.1.1.

2.2.1. Физикальное обследование

- Рекомендуется **проведение диагностики, в том числе дифференциальной диагностики, всем пациентам с подозрением на ГФС в условиях стационара, оказывающего медицинскую помощь детям с ревматическими заболеваниями** [4,23]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение **термометрии общей** у всех пациентов с целью оценки выраженности и характера лихорадки с целью оценки выраженности и характера лихорадки [130]. (УДД 5, УУР С)

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 проведение оценки общего состояния всем пациентам с целью его дальнейшего мониторинга [130]. (УДД 5, УУР С)

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 проведение **визуального осмотра терапевтического** всем пациентам с целью выявления патологических изменений [130]. (УДД 5, УУР С)

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 патолого-анатомическом исследовании биопсийного (операционного) материала кожи обнаруживается лимфогистиоцитарная инфильтрация дермы с явлениями гемофагоцитоза.

- Рекомендуется проведение **пальпации терапевтической** у всех пациентов с целью выявления периферической лимфаденопатии [130]. (УДД 5, УУР С)

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

- Рекомендуется проведение **сбора анамнеза и жалоб, визуального осмотра, перкуссии, аускультации при патологии сердца и перикарда** всем пациентам с целью выявления патологических изменений [130]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: при прогрессирующем вГФС развивается микроангиопатия с тромбозом, которая может сопровождаться аритмиями, а в ряде случаев инфарктом миокарда. Одним из следствий тромбоза мелких сосудов, микровазальной дисфункции или стресс-индуцированной кардиомиопатии является острая сердечная недостаточность.

Признаками развития кардиоваскулярных осложнений вГФС являются боли в области сердца, за грудиной, в грудной клетке, в эпигастрии, иррадиирующей в спину, левое плечо, шею, кашель, одышка, усиливающиеся в горизонтальном положении, нарастающий цианоз.

При физикальном обследовании могут выявляться усиленная пульсация области сердца, расширение границ относительной сердечной тупости, аритмии, патологические шумы над областью проекции клапанов сердца. При прогрессировании вГФС, как правило, развивается сердечная недостаточность.

- Рекомендуется проведение **сбора анамнеза и жалоб, визуального осмотра, перкуссии, аускультации при заболеваниях легких и бронхов** всем пациентам с целью выявления патологических изменений дыхательной системы [130]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: при вГФС может развиваться респираторный дистресс синдром вследствие микроангиопатии с тромбозом сосудов легких. 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.

При осмотре могут выявляться одышка, цианоз, мозаичность перкуторного звука, ослабление дыхания, крепитирующие хрипы, разнокалиберные влажные хрипы, преимущественно мелкопузырчатые.

- Рекомендуется проведение **сбора анамнеза и жалоб, визуального осмотра, перкуссии, пальпации при заболеваниях печени и желчевыводящих путей, поджелудочной железы, пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, тонкой кишки, толстой кишки** всем пациентам с целью выявления патологических изменений [130]. (УДД 5, УУР С)

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.

- Рекомендуется **проведение сбора анамнеза и жалоб, визуального осмотра, перкуссии, пальпации при заболеваниях почек и мочевыводящих путей** у всех пациентов с целью выявления физикальных признаков поражения [130]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: поражение почек на фоне вГФС проявляется нарушением фильтрации азоти стых оснований и нарастанием азотемии и развитием острого почечного повреждения.

2.2.2. Лабораторные диагностические исследования

- Рекомендуется **проведение общего (клинического) анализа крови развернутого** (исследование скорости оседания эритроцитов, исследование уровня эритроцитов в крови, исследование уровня лейкоцитов в крови, исследование уровня тромбоцитов в крови, проведение дифференцированного подсчета лейкоцитов (лейкоцитарная формула), исследование уровня общего гемоглобина в крови) всем пациентам с целью выявления патологических изменений, характерных для ГФС [124,126,127,130–134]. (УДД 5, УУР С)

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

- Рекомендуется **исследование коагулограммы** (ориентировочное исследование системы гемостаза) с определением протромбинового индекса, определением активности антитромбина III в крови; исследованием уровня пламиногена в крови и исследованием уровня фибриногена в крови, определением концентрации Д-димера в крови, исследованием уровня растворимых фибринмономерных комплексов в крови, определением протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме, определением активированного частичного тромбопластинового времени, определением тромбинового времени в крови, исследование уровня протеина С в крови, определение активности протеина S в крови, исследованием активности и свойств фактора Виллебранда в крови всем пациентам с целью оценки состояния системы гемостаза [35–37,135,136]. (УДД 4, УУР С)

Комментарии: при ГФС повышается уровень Д-димера, продуктов деградации фибрина (ранний доклинический признак), снижается уровень фибриногена.

- Рекомендуется **проведение тромбоэластографии** всем пациентам с целью оценки выраженности нарушений в системе гемостаза, степени риска развития тромбоза и кровотечения [35–37,135,137]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется **исследование уровня гепарина в крови** всем пациентам, получающим препараты из группы гепарина, с целью оценки выраженности нарушений в системе гемостаза, степени риска развития тромбоза/кровотечения [35–37,41,42,135,137–139]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение **анализа крови биохимического общетерапевтического** (исследование уровня общего белка в крови, исследование уровня альбумина в крови, исследование уровня общего билирубина в крови, исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови, исследование уровня креатинина в крови, исследование уровня мочевины в крови, исследование уровня мочевой кислоты в крови, исследование уровня глюкозы в крови, исследование уровня ферритина в крови, исследование уровня триглицеридов в крови, исследование уровня холестерина в крови, исследование уровня натрия в крови, исследование уровня калия в крови, исследование уровня общего кальция в крови, определение активности лактатдегидрогеназы в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности гамма-глютамилтранспептидазы в крови, определение активности щелочной фосфатазы в крови, исследование уровня железа сыворотки крови, определение активности креатинкиназы в крови, определение активности панкреатической амилазы в крови, определение активности липазы в крови) с целью выявления патологических изменений, характерных для ГФС [124,126,127,130–134]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: для ГФС характерно повышение уровня ферритина, триглицеридов, АЛТ, АСТ ЛДГ в сыворотке крови, гипонатриемия, гипохлоремия, гипоальбуминемия.

При прогрессировании полиорганной недостаточности может наблюдаться гипербилирубинемия, повышение уровня креатинина, мочевой кислоты, мочевины.

- Рекомендуется исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови всем пациентам с целью определения активности заболевания [124,126,127,130–134]. (УДД 4, УУР С)

Комментарии: при развитии ГФС уровень СРБ сыворотки крови значительно повышается.

- Рекомендуется 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 на аэробные и факультативно-анаэробные условно-патогенные микроорганизмы, микробиологическое (культуральное) исследование кала на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы с определением чувствительности микроорганизмов к антимикробным химиотерапевтическим препаратам всем пациентам с целью выявления активной бактериальной и/или грибковой инфекции, как триггерного фактора в ГФС [4,126,127,133,140–144]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется определение антител классов А, М, G (IgA, IgM, IgG) к хламидии птичьей (*Chlamydia psittaci*); определение антител к хламидии трахоматис (*Chlamydia trachomatis*); определение антител к хламидии пневмонии (*Chlamydia pneumoniae*) в крови; определение антител классов М, G (IgM, IgG) в крови к микоплазме пневмонии (*Mycoplasma pneumoniae*) в крови всем пациентам с целью выявления/исключения активной микоплазменной и/или хламидийной инфекции как триггерного фактора в ГФС [2,4,34,126,133,140,142,143]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется определение ДНК *Mycoplasma pneumoniae* в бронхоальвеолярной лаважной жидкости методом ПЦР при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным компьютерной томографии

органов грудной полости с целью выявления/исключения активной микоплазменной инфекции, как триггерного фактора ВГФС. [80,127,141,142,145–148](УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется определение ДНК вируса Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) методом ПЦР в периферической и пуповинной крови, количественное исследование, определение ДНК вируса Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) в мазках со слизистой оболочки ротоглотки методом ПЦР, качественное исследование, определение ДНК вируса Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) методом ПЦР качественное исследование в моче всем пациентам с целью выявления/исключения активной герпетической инфекции, как триггерного фактора ВГФС [4,67,67–70,80,127,141,142,149]. (УДД 4, УУР С)
- Рекомендуется определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) методом ПЦР в периферической и пуповинной крови, количественное исследование, определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) в мазках со слизистой оболочки ротоглотки методом ПЦР, качественное исследование, определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) в моче методом ПЦР, качественное исследование всем пациентам с целью выявления/исключения активной герпетической инфекции, как триггерного фактора ВГФС [4,70,72,73,79,80,126,127,133,141,142,149,150]. (УДД 4, УУР С)
- Рекомендуется определение ДНК простого герпеса 1 и 2 типов (Herpes simplex virus types 1, 2) методом ПЦР в крови, количественное исследование, определение ДНК простого герпеса 1 и 2 типов (Herpes simplex virus types 1, 2) методом ПЦР в мазках со слизистой оболочки ротоглотки качественное исследование, определение ДНК простого герпеса 1 и 2 типов (Herpes simplex virus types 1, 2) методом ПЦР качественное исследование в моче всем пациентам с целью выявления/исключения активной герпетической инфекции, как триггерного фактора ВГФС [4,70,74,79,80,126,141,142,151,152] (УДД 4, УУР С)
- Рекомендуется определение антител классов М, G (IgM, IgG) к цитомегаловирусу (Cytomegalovirus) в крови всем пациентам с целью выявления/исключения активной цитомегаловирусной вирусной инфекции, как триггерного фактора ВГФС [73,80,126,133]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу Эпштейна-Барра (Epstein-Barr virus) в крови всем пациентам с целью выявления/исключения активной Эпштейна-Барр вирусной инфекции, как триггерного фактора ВГФС [68,72,126,133,141,142,150]. (УДД 4, УУР С)
- Рекомендуется определение антител к капсидному антигену (VCA) вируса Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) в крови всем пациентам с целью выявления/исключения активной Эпштейна-Барр вирусной инфекции как триггерного фактора ВГФС [68,72,126,133,141,142,150]. (УДД 4, УУР С)
- Рекомендуется определение антител класса G (IgG) к ранним белкам (EA) вируса Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) в крови всем пациентам с целью выявления/исключения активной Эпштейна-Барр вирусной инфекции, как триггерного фактора ВГФС [68,72,126,133,141,142,150]. (УДД 4, УУР С)

- Рекомендуется определение антител к вирусу простого герпеса (Herpes simplex virus) в крови всем пациентам с целью выявления/исключения активной герпетической инфекции, как триггерного фактора ВГФС [74,76,126,133,141]. (УДД 4, УУР С)
- Рекомендуется микробиологическое (культуральное) исследование лаважной жидкости на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы, с применением автоматизированного посева с определением чувствительности микроорганизмов к антимикробным химиотерапевтическим препаратам при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным компьютерной томографии органов грудной полости с целью выявления этиологического фактора поражения легких [126,133,153,154]. (УДД 4, УУР С)
- Рекомендуется определение ДНК вируса Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) в мокроте, бронхоальвеолярной лаважной жидкости методом ПЦР при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным компьютерной томографии органов грудной полости с целью выявления/исключения активной Эпштейна-Барр вирусной инфекции как триггерного фактора ВГФС [125,126,153–156]. (УДД 4, УУР С)
- Рекомендуется определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) в мокроте, бронхоальвеолярной лаважной жидкости методом ПЦР при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным компьютерной томографии органов грудной полости с целью выявления/исключения активной цитомегаловирусной инфекции как триггерного фактора ВГФС [125,126,153–156]. (УДД 4, УУР С)
- Рекомендуется определение ДНК *Pneumocystis jirovecii* в мокроте, эндотрахеальном аспирате, бронхоальвеолярной лаважной жидкости методом ПЦР, количественное исследование при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным компьютерной томографии органов грудной полости с целью выявления/исключения активной пневмоцистной инфекции как триггерного фактора ВГФС [126,141,150,157–162]. (УДД 4, УУР С)
- Рекомендуется определение антител класса М, G к *Pneumocystis jirovecii* в крови при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным компьютерной томографии органов грудной полости с целью выявления/исключения активной пневмоцистной инфекции как триггерного фактора ВГФС [126,127,141,159,163,164]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется микробиологическое (культуральное) исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости на цисты пневмоцист (*Pneumocystis carinii*) при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным компьютерной томографии органов грудной полости с целью выявления/исключения активной пневмоцистной инфекции как триггерного фактора ВГФС [126,133,141,150,156–162,165,166]. (УДД 4, УУР С)
- Рекомендуется микробиологическое (культуральное) исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости на грибы (дрожжевые и мицелиальные) при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным компьютерной томографии органов грудной полости с целью

выявления/исключения микоза как триггерного фактора вГФС [133,141,153,160,167,168]. (УДД 4, УУР С)

- Рекомендуется определение маннанового антигена грибов рода *Candida albicans* и галактоманнанового антигена грибов рода аспергилл (*Aspergillus spp.*) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным компьютерной томографии органов грудной полости с целью выявления/исключения аспергиллеза как триггерного фактора вГФС [133,141,153,160,167,168]. (УДД 4, УУР С)
- Рекомендуется определение маннанового антигена грибов рода *Candida albicans* и галактоманнанового антигена грибов рода аспергилл (*Aspergillus spp.*) в бронхоальвеолярном лаваже методом иммуноферментного анализа при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным компьютерной томографии органов грудной полости с целью выявления/исключения аспергиллеза как триггерного фактора вГФС [133,141,153,160,167,168] (УДД 4, УУР С)
- Рекомендуется исследование уровня **прокальцитонина** в крови всем пациентам с целью исключения сепсиса [36,53,55,126,133]. (УДД 5, УУР С) [40,103,105,180,188]

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

- Рекомендуется проведение общего (клинического) анализа мочи, определение альбумина в моче, определение количества белка в суточной моче всем пациентам с целью диагностики и оценки степени тяжести почечной недостаточности [125,126,131,132,169]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: канальцевый некроз – преобладающая форма поражения почек при остром повреждении почек, связанном с вГФС (вГФС- ОПП). Однако гистопатологические изменения могут также включать интерстициальное воспаление, аномалии клубочков, микроскопические поражения и тромботическую микроангиопатию. У пациентов с вГФС-ОПП обычно наблюдается олигурия, азотемия и нефротический синдром. В анализе моче выявляется протеинурия разной степени выраженности, макро-, микрогематурия, цилиндрурия.

2.2.3. Инструментальные диагностические исследования

- Рекомендуется проведение комплексного **ультразвукового исследования внутренних органов (включает ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное), ультразвуковое исследование почек)** всем пациентам с целью выявления нарастания размеров печени и селезенки, внутрибрюшных лимфатических узлов [4,23,126,133,170,171]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется проведение **эхокардиографии** всем пациентам с целью оценки состояния сердца [4,23,126,132,133]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется проведение **регистрации электрокардиограммы** всем пациентам с целью оценки состояния функции сердца [4,23,126,133,172]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется проведение **компьютерной томографии органов грудной полости** с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное

ведение) или без его применения всем пациентам с целью выявления/исключения поражения легких [4,23,126,133,170]. (УДД 5, УУР С)

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

- Рекомендуется проведение **магнитно-резонансной томографии головного мозга** с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения пациентам с неврологической симптоматикой с целью выявления поражения головного мозга [4,23,126,133,170,173]. (УДД 5, УУР С)

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

- Рекомендуется проведение **магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости, магнитно-резонансной томографии забрюшинного пространства и магнитно-резонансной томографии органов малого таза** с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения пациентам при развитии полиорганной недостаточности всем пациентам с целью выявления органомегалии, свободной жидкости в брюшной полости и малом тазу, определения состояния паренхимы печени и почек, селезенки [4,23,126,131,133,174]. (УДД 5, УУР С)

- 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 всем пациентам с целью выявления дифференцированных макрофагов, фагоцитирующих гемопоэтические клетки [4,23,123,126,133,175–177]. (УДД 5, УУР С)

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

2.2.4. Иные диагностические исследования

- Рекомендуется **прием (осмотр, консультация) врача-невролога** первичный пациентам с неврологической симптоматикой с целью оценки состояния центральной и периферической нервной системы [4,23,126,133]. (УДД 5, УУР С)

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** первичный пациентам с геморрагическим синдромом с целью оценки состояния сред и оболочек глаза, зрительного нерва, сетчатки и глазного дна [4,23,126,133,178–180]. (УДД 5, УУР С)

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

- Рекомендуется проведение **осмотра (консультации) врачом-анестезиологом-реаниматологом первичного** пациентам, которым планируются поднаркозные исследования с целью оценки состояния [47,48,116–118]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется проведение **осмотра (консультации) врачом-анестезиологом-реаниматологом первичного** пациентам, находящимся в тяжелом состоянии, с целью решения вопроса о переводе в отделение реанимации и интенсивной терапии [47,48,116–118]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется проведение **суточного наблюдения врачом-анестезиологом-реаниматологом** всех пациентов, находящихся в критическом состоянии (полиорганная недостаточность, ГФС) с целью оказания помощи в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии [47,48,116–118]. (УДД 5, УУР С)

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

Критерии A. Ravelli et al. [181]

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.

2.2.6. Персонифицированный алгоритм диагностики вторичного гемофагоцитарного синдрома

Всем пациентам с установленным диагнозом криопирин-ассоциированного периодического синдрома при наличии фебрильной лихорадки необходимо:

Проведение оценки следующих клинических показателей:

- лихорадка, сыпь, увеличение печени и селезенки, лимфаденопатия, миалгии, геморрагический синдром, поражение ЦНС (судороги, парестезии, спутанность сознания, черепно-мозговая или периферическая нейропатия), поражение почек, легких, сердца.

Проведение оценки результатов следующих исследований:

- лабораторных: уровень гемоглобина, абсолютное число эритроцитов, лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов и тромбоцитов крови, СОЭ, активность АЛТ, АСТ, ГГТ, ЛДГ, концентрация креатинина, мочевины, СРБ, ферритина, триглицеридов, ПКТ, общего белка и альбумина сыворотки крови, электролитный состав крови (натрий, калий, хлориды, железо), скорость клубочковой фильтрации (при нарастании азотемии), свертывающая способность крови (протромбин по Квику, тромбиновое время, протромбиновое время, МНО, АЧТВ, Д-димер, фибриноген, фибриномономер, фактор фон Виллебранда, протеин S, протеин C);
- инструментальных – ЭКГ, ЭХО-КГ, УЗИ органов брюшной полости, почек, КТ органов грудной клетки, МРТ брюшной полости, головного мозга;
- микробиологических крови, мочи, носоглоточной слизи, отделяемого из кишечника;
- молекулярно-биологических методом ПЦР с определением ДНК вирусов из семейства Herpesviridae (цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр, вирус простого герпеса 1 и 2 типа). После анализа вышеописанных клинических данных и результатов исследований

пациентам необходимо верифицировать диагноз вГФС согласно критериям А. Ravelli и соавт. от 2016 года (см. раздел 2.3) и инициировать иммуносупрессивную терапию в соответствии с алгоритмом лечения криопирин-ассоциированного периодического синдрома с гемофагоцитарным синдромом (см. раздел 3.1.2).

Проведение контроля ранних маркеров развития вГФС[182]:

Всем пациентам необходимо проведение контроля ранних маркеров развития вГФС:

Ранние клинические маркеры вГФС:

- лимфаденопатия

Ранние инструментальные маркеры вГФС:

- снижение числа эритроцитов крови $<4,34$ млн/мкл
- снижение числа тромбоцитов крови <208 тыс./мкл
- снижение концентрации хлоридов $<101,9$ ммоль/л в крови
- повышение активности ЛДГ в сыворотке крови >412 Ед/л

При выявлении ранних маркеров развития вГФС необходимо инициировать иммуносупрессивную терапию в соответствии с алгоритмом лечения криопирин-ассоциированного синдрома с гемофагоцитарным синдромом (см. раздел 3.1.2).

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

- Рекомендуется проведение **обследования перед назначением/коррекцией терапии** всем пациентам с установленным диагнозом CAPS, активная стадия, **в условиях стационара, оказывающего помощь детям с ревматическими заболеваниями с целью назначения/коррекции терапии** [1,2,4,183]. (УДД 5, УУР С)

Жалобы и анамнез см. раздел 2.1.1.

Физикальное обследование см. раздел 2.1.2.

2.3.1 Лабораторные диагностические исследования

- Рекомендуется проведение **общего (клинического) анализа крови развернутого** (исследование скорости оседания эритроцитов, исследование уровня эритроцитов в крови, исследование уровня лейкоцитов в крови, исследование уровня тромбоцитов в крови, проведение дифференцированного подсчета лейкоцитов (лейкоцитарная формула), исследование уровня общего гемоглобина в крови) всем пациентам перед назначением/коррекцией терапии с целью определения активности болезни, нежелательных эффектов НПВП и/или иммунодепрессантов, и/или ГИБП (ингибиторов интерлейкина)[11,13,22,28–34]. (УДД 4, УУР С)

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 (ингибиторов интерлейкина).

- Рекомендуется исследование **коагулограммы (ориентировочное исследование системы гемостаза)** с определением протромбинового индекса, определением

активности антитромбина III в крови; исследованием уровня плазминогена в крови и исследованием уровня фибриногена в крови, определением концентрации Д-димера в крови, исследованием уровня растворимых фибринмономерных комплексов в крови, определением протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме, активированного частичного тромбопластинового времени, определением тромбинового времени в крови, исследованием активности и свойств фактора Виллебранда пациентам с ГФС и/или с признаками васкулита, и/или получающим препараты из группы гепарина перед назначением/коррекцией терапии с целью оценки состояния системы гемостаза и решения вопроса о проведении его коррекции [35–38,135,136]. (УДД 4, УУР С)

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

- Рекомендуется проведение **тромбоэластографии** пациентам с ГФС и/или с признаками васкулита, и/или получающим препараты из группы гепарина перед назначением/коррекцией терапии с целью определения тактики антикоагулянтной терапии [35–37,135,137]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется исследование уровня гепарина в крови пациентам с ГФС и/или с признаками васкулита, и/или получающим препараты из группы гепарина перед назначением/коррекцией терапии антикоагулянтами с целью оценки их эффективности [35–37,41,42,135,137,138] (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется **проведение анализа крови биохимического общетерапевтического** (исследование уровня общего белка в крови, исследование уровня альбумина в крови, исследование уровня общего билирубина в крови, исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови, исследование уровня креатинина в крови, исследование уровня мочевины в крови, исследование уровня мочевой кислоты в крови, исследование уровня глюкозы в крови, исследование уровня ферритина в крови, исследование уровня триглицеридов в крови, исследование уровня холестерина в крови, исследование уровня калия в крови, исследование уровня натрия в крови, исследование уровня общего кальция в крови; определение активности лактатдегидрогеназы в крови, определение активности креатинкиназы в крови, определение активности аспаратаминотрансферазы в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности аммаглутаминамилтранспептидазы в крови, определение активности амилазы в крови, определение активности щелочной фосфатазы в крови, исследование уровня железа сыворотки крови) всем пациентам с целью оценки активности заболевания, состояния функции печени, почек, поджелудочной железы, [2,4,11,13,22,28–31,34,44,45]. (УДД 4, УУР С)

Комментарии: 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 общего билирубина, и/или глюкозы и/или холестерина, триглицеридов может быть нежелательным проявлением лечения НПВП и/или ГИБП, и/или ГК. Повышение уровня креатинина, мочевины, мочевой кислоты, калия – признаком развития почечной недостаточности.

- Рекомендуется исследование уровня **прокальцитонина** в крови пациентам с лихорадкой перед назначением/коррекцией терапии с целью исключения септического процесса[53–55]. (УДД 5, УУР С)

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

- Рекомендуется исследование **уровня С-реактивного белка** в сыворотке крови всем пациентам перед назначением/коррекцией терапии с целью определения активности заболевания [2,4,27,44,128,184]. (УДД 3, УУР С)

Комментарии: уровень СРБ сыворотки крови значительно повышен в активной стадии CAPS, а также при развитии ГФС и/или присоединении бактериальной инфекции.

- Рекомендуется определение **антистрептолизина-О** в сыворотке крови, с целью выявления/исключения инфицированности β гемолитическим стрептококком группы А [2,4,44,46]. (УДД 4, УУР С)

Комментарии: повышение уровня антистрептолизина-О в сыворотке крови свидетельствует об острой или хронической стрептококковой инфекции, обострение которой может провоцировать атаки CAPS.

- Рекомендуется исследование уровня **иммуноглобулинов в крови** всем пациентам перед назначением/коррекцией терапии с целью исключения первичного/вторичного иммунодефицитного состояния [2,4,27,44,56]. (УДД 4, УУР С)

Комментарии: уровни иммуноглобулинов крови при CAPS, как правило, соответствуют референсным значениям, снижение уровня иммуноглобулинов свидетельствует о развитии иммунодефицитного состояния.

- Рекомендуется **исследование популяций лимфоцитов** пациентам, часто болеющим вирусными, гнойными бактериальными инфекциями, в том числе оппортунистическими, перед назначением/коррекцией терапии с целью исключения иммунодефицитного состояния, развившегося в условиях лечения ГК и/или ГИБП [4,56,57]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется определение основных групп по системе АВ0, определение подгруппы и других групп крови меньшего значения А-1, А-2, D, Сс, Е, Kell, Duffy, определение антигена D системы Резус (резус-фактор), всем пациентам перед проведением инвазивных исследований (эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия с биопсией, получение цитологического препарата костного мозга путем пункции, цитологическое исследование отпечатков трепанобиоптата костного мозга, биопсия кости) [4,44,47–49] (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение **очаговой пробы с туберкулином** (реакция Манту, тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении**) и/или **исследование уровня интерферона-гамма на антигены *Mycobacterium tuberculosis complex* в крови** всем пациентам перед назначением/коррекцией терапии с целью исключения инфицированности микобактериями туберкулеза [59,185–189]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется определение антител к сальмонелле кишечной (*Salmonella enterica*) в крови, определение антител к сальмонелле тифи (*Salmonella typhi*) в крови, определение антител классов М, G (IgM, IgG) к иерсинии псевдотуберкулеза (*Yersinia pseudotuberculosis*) в крови, определение антител к сероварам иерсинии энтероколита (*Yersinia enterocolitica*) в крови пациентам с абдоминальным синдромом перед назначением/коррекцией терапии с целью исключения инфицированности бактериями кишечной группы [2,4,60]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется определение антител классов А, М, G (IgA, IgM, IgG) к хламидии птичьей (*Chlamydia psittaci*) в крови; определение антител к хламидии пневмонии (*Chlamydia pneumoniae*) 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 перед назначением/коррекцией терапии с целью исключения инфицированности микоплазмами и хламидиям [2,4]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется определение антител классов М, G (IgM, IgG) к шигелле Боуди (*Shigella boydii*) в крови, определение антител классов М, G (IgM, IgG) к шигелле дизентерии (*Shigella dysenteriae*) в крови, определение антител классов М, G (IgM, IgG) к шигелле Зонне (*Shigella sonnei*) в крови, определение антител классов М, G (IgM, IgG) к шигелле Флекснера (*Shigella flexneri*) в крови пациентам с абдоминальным синдромом перед назначением/коррекцией терапии с целью исключения инфицированности бактериями кишечной группы [2,4,60–63]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется определение ДНК вируса Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) методом ПЦР в периферической и пуповинной крови, количественное исследование, определение ДНК вируса Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) в мазках со слизистой оболочки ротоглотки методом ПЦР, качественное исследование, определение ДНК вируса Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) методом ПЦР качественное исследование в моче всем пациентам перед назначением/коррекцией терапии с целью лабораторного подтверждения/исключения активной Эпштейна-Барр вирусной инфекции и решения вопроса о проведении этиотропной терапии [2,4,34,50,66,107]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) методом ПЦР в периферической и пуповинной крови, количественное исследование, определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) в мазках со слизистой оболочки ротоглотки методом ПЦР, качественное исследование, определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) в моче методом ПЦР качественное исследование всем пациентам перед назначением/коррекцией терапии с целью лабораторного подтверждения/исключения активной цитомегаловирусной, инфекции и решения вопроса о проведении этиотропной терапии [2,4,34,50,66,107]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется определение ДНК простого герпеса 1 и 2 типов (Herpes simplex virus types 1, 2) методом ПЦР в крови, количественное исследование, определение ДНК простого герпеса 1 и 2 типов (Herpes simplex virus types 1, 2) методом ПЦР в мазках со слизистой оболочки ротоглотки качественное исследование, определение ДНК простого герпеса 1 и 2 типов (Herpes simplex virus types 1, 2) методом ПЦР качественное исследование в моче всем пациентам перед назначением/коррекцией терапии с целью лабораторного подтверждения/исключения активной герпетической инфекции и решения вопроса о проведении этиотропной терапии [2,4,34,50,66,107]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется проведение **общего (клинического) анализа мочи**, определение альбумина в моче, определение количества белка в суточной моче перед назначением/коррекцией терапии всем пациентам с целью оценки состояния мочевыделительной системы [11,13,22,33,50]. (УДД 5, УУР С)

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** пациентам с клиническими/лабораторными признаками поражения почек перед назначением/коррекцией терапии с целью выявления степени нарушения функции почек [18,19,21,22,24]. (УДД 4, УУР С)
- Рекомендуется проведение **комплекса исследований для диагностики и оценки степени тяжести почечной недостаточности** пациентам с клиническими/лабораторными признаками нефротического синдрома/почечной недостаточности перед назначением/коррекцией терапии с целью уточнения выраженности почечной недостаточности [18,19,21,22,24]. (УДД 4, УУР С)
- Рекомендуется **микробиологическое (культуральное) исследование слизи с миндалин и задней стенки глотки на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы** перед назначением/коррекцией терапии с целью исключения контаминации носоглотки аэробными и факультативно анаэробными микроорганизмами [4,23,66]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется **микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность, микробиологическое (культуральное) исследование мочи на аэробные и факультативно-анаэробные условно-патогенные микроорганизмы** пациентам с фебрильной и гектической лихорадкой перед назначением/коррекцией терапии с целью исключения сепсиса [50,54,55,80,158–161,190,191]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется **микробиологическое (культуральное) исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости на цисты пневмоцист (*Pneumocystis carinii*)** пациентам с признаками пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной полости с целью подтверждения/исключения пневмоцистной этиологии пневмонии и решения вопроса о проведении этиотропной терапии [159,162–164,166,192–195]. (УДД 4, УУР С)
- Рекомендуется определение **ДНК *Pneumocystis jirovecii* в мокроте, эндотрахеальном аспирате, бронхоальвеолярной лаважной жидкости методом ПЦР, количественное исследование** пациентам с признаками пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной полости с целью подтверждения/исключения пневмоцистной этиологии пневмонии и решения вопроса о проведении этиотропной терапии [159,162–164,166,192–196]. (УДД 4, УУР С)
- Рекомендуется **микробиологическое (культуральное) исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости на грибы (дрожжевые и мицелильные)** пациентам с признаками пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной полости с целью выявления этиологии пневмонии и решения вопроса о проведении этиотропной терапии [50,54,55,80,158–161,190,191]. (УДД 1, УУР В)
- Рекомендуется **микробиологическое (культуральное) исследование лаважной жидкости на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы** пациентам с признаками пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной полости с целью выявления этиологии пневмонии и решения вопроса о проведении этиотропной терапии [50,54,55,80,158–161,190,191]. (УДД 1, УУР В)

- Рекомендуется определение **антител к грибам рода аспергиллы (*Aspergillus spp.*)** в крови пациентам при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным компьютерной томографии органов грудной полости с целью выявления этиологии пневмонии и решения вопроса о проведении этиотропной терапии [50,54,55,80,158–161,190,191]. (УДД 1, УУР В)
- Рекомендуется определение **маннана, галактоманнана в лаважной** жидкости и в крови пациентам с признаками пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной полости с целью выявления этиологии пневмонии и решения вопроса о проведении этиотропной терапии [80,190,197–201]. (УДД 1, УУР В)
- Рекомендуется определение **ДНК *Mycoplasma pneumoniae* в бронхоальвеолярной лаважной жидкости методом ПЦР** пациентам при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным компьютерной томографии органов грудной полости с целью выявления этиологии пневмонии и решения вопроса о проведении этиотропной терапии [80,190,197–201]. (УДД 1, УУР В)
- Рекомендуется определение **ДНК цитомегаловируса (*Cytomegalovirus*)** в мокроте, бронхоальвеолярной лаважной жидкости **методом ПЦР** пациентам при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным компьютерной томографии органов грудной полости с целью выявления этиологии пневмонии и решения вопроса о проведении этиотропной терапии [80,190,197–202]. (УДД 1, УУР В)
- Рекомендуется определение **ДНК *Mycobacterium tuberculosis complex* (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. bovis* BCG)** с дифференциацией вида в мокроте, бронхоальвеолярной лаважной жидкости методом ПЦР пациентам при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным компьютерной томографии органов грудной полости с целью выявления этиологии пневмонии и решения вопроса о проведении этиотропной терапии [80,185,186,190,197–209]. (УДД 1, УУР В)
- Рекомендуется определение **антител классов М, G (IgM, IgG) к цитомегаловирусу (*Cytomegalovirus*)** в крови пациентам при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным компьютерной томографии органов грудной полости с целью выявления этиологии пневмонии и решения вопроса о проведении этиотропной терапии [2,4,34,50,66,72,79–81,107,202,210]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется **определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу Эпштейна-Барра (*Epstein-Barr virus*)** в крови пациентам при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным компьютерной томографии органов грудной полости с целью выявления этиологии пневмонии и решения вопроса о проведении этиотропной терапии [2,4,34,50,66–69,80,107,203,211]. (УДД 4, УУР С)
- Рекомендуется **определение антител к капсидному антигену (VCA) вируса Эпштейна-Барр (*Epstein-Barr virus*)** в крови пациентам при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным компьютерной томографии органов грудной полости с целью выявления

этиологии пневмонии и решения вопроса о проведении этиотропной терапии [2,4,34,50,66–69,80,107,203,211]. (УДД 4, УУР С)

- Рекомендуется **определение антител класса G (IgG) к ранним белкам (ЕА) вируса Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus)** в крови пациентам при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным компьютерной томографии органов грудной полости с целью выявления этиологии пневмонии и решения вопроса о проведении этиотропной терапии [2,4,34,50,66–69,80,107,203,211]. (УДД 4, УУР С)
- Рекомендуется определение **антител к вирусу простого герпеса (Herpes simplex)** в крови пациентам при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным компьютерной томографии органов грудной полости с целью выявления этиологии пневмонии и решения вопроса о проведении этиотропной терапии [2,4,34,50,66,74–76,78,82,107,212]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется проведение исследования уровня **кальпротектина в кале** пациентам, у которых появились клинические проявления ВЗК (диарея, боли в животе, кровь/слизь в стуле) перед назначением/коррекцией терапии с целью их исключения [92–94]. (УДД 1, УУР В)

2.3.2 Инструментальные диагностические исследования

- Рекомендуется проведение комплексного **ультразвукового исследования внутренних органов** (включает ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное), ультразвуковое исследование почек) всем пациентам перед назначением/коррекцией терапии с целью оценки состояния печени, селезенки, почек, перистальтики кишечника, поджелудочной железы [4,11,13,22,66]. (УДД 5, УУР С)

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

- Рекомендуется проведение **эхокардиографии** всем пациентам перед назначением/коррекцией терапии с целью выявления/исключения патологических изменений [2,4,11,13,22,66,95]. (УДД 5, УУР С)

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

- Рекомендуется **регистрация электрокардиограммы** всем пациентам перед назначением/коррекцией терапии перед назначением/коррекцией терапии с целью выявления/исключения патологических изменений [2,4,45]. (УДД 5, УУР С)

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

- Рекомендуется **суточное мониторирование артериального давления** пациентам с артериальной гипертензией перед назначением/коррекцией терапии с целью разработки тактики лечения [213]. (УДД 3, УУР В)
- Рекомендуется проведение **холтеровского мониторирования сердечного ритма** пациентам с аритмией, патологическими изменениями по данным

электрокардиографии, перед назначением/коррекцией терапии с целью выявления/исключения патологических изменений [214]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение **ультразвукового исследования сустава** пациентам с активным артритом перед назначением/коррекцией терапии с целью оценки состояния синовиальной оболочки, хряща и выявления выпота в полость сустава [2,4,23,45]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется проведение **эзофагогастродуоденоскопии** с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения пациентам с диспепсическими явлениями, пациентам, получающим НПВП более 1 мес. и/или ГК, и/или ГИБП, а также при длительности заболевания более 5 лет и/или при наличии протеинурии >500 мг в сутки перед назначением/коррекцией терапии с целью исключения воспалительных, а также эрозивно-язвенных процессов [45,94,100,101]. (УДД 4, УУР С)

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

- Рекомендуется микробиологическое (культуральное) исследование биоптатов слизистой желудка хеликобактер пилори (*Helicobacter pylori*) пациентам при наличии воспалительных и/или эрозивных, и/или язвенных изменений по данным эзофагогастродуоденоскопии с целью исключения патологии ЖКТ, связанной с *Helicobacter pylori* [45,94,100,101]. (УДД 4, УУР С)
- Рекомендуется проведение биопсии пищевода с помощью эндоскопии, биопсии желудка с помощью эндоскопии, биопсии двенадцатиперстной кишки с помощью эндоскопии, биопсии тощей кишки с помощью эндоскопии с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения с патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала пищевода, патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала желудка, патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала двенадцатиперстной кишки, патолого-анатомическим исследованием материала тощей кишки пациентам при наличии воспалительных и/или эрозивных, и/или язвенных изменений слизистой оболочки по данным эзофагогастродуоденоскопии с целью исключения воспалительных заболеваний кишечника [45,94,100,101]. (УДД 4, УУР С)
- Рекомендуется проведение **колоноскопии** с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) пациентам с абдоминальным синдромом перед назначением/коррекцией терапии с целью выявления/исключения сопутствующих заболеваний кишечника, амилоидоза [45,94,100,101]. (УДД 4, УУР С)

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 **биопсии толстой кишки с помощью эндоскопии и патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала толстой кишки** пациентам, у которых выявлены воспалительные и/или эрозивные и/или

язвенные изменения в толстом кишечнике по данным колоноскопии с целью выявления/исключения сопутствующих заболеваний кишечника, амилоидоза [45,94,100,101]. (УДД 4, УУР С)

- 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 перед назначением/коррекцией терапии с целью выявления/исключения амилоидоза при отсутствии противопоказаний [24]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: противопоказания для проведения биопсии почки включают: тромбоцитопению, коагулопатию, применение препаратов из группы гепарина, зависимость от гемодиализа. Выполнение биопсии почки при наличии противопоказаний связано с высоким риском кровотечения, формирования и инфицирования гематомы.

- Рекомендуется проведение рентгенографии височно-нижнечелюстного сустава и/или рентгенографии межпозвоночных сочленений, и/или рентгенографии локтевого сустава, и/или рентгенографии лучезапястного сустава, и/или рентгенографии коленного сустава, и/или рентгенографии плечевого сустава, и/или рентгенографии тазобедренного сустава, и/или рентгенографии голеностопного сустава, и/или рентгенографии акромиально-ключичного сочленения, и/или рентгенографии грудинно-ключичного сочленения, и/или рентгенографии кисти и/или рентгенографии стопы в двух проекциях или компьютерной томографии сустава с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения пациентам с активным артритом перед назначением/коррекцией противоревматической терапии с целью определения агрессивности течения заболевания и эффективности противоревматической терапии [22,23,96–99]. (УДД 4, УУР С)

- Рекомендуется проведение **магнитно-резонансной томографии суставов (один сустав) с контрастированием** с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения пациентам с активным артритом перед назначением/коррекцией противоревматической терапии с целью выявления степени разрастания синовиальной оболочки (паннуса), повреждения хряща, отека костного мозга, ранних проявлений асептического остеонекроза, кист Бейкера [22,23,96–99]. (УДД 4, УУР С)

- Рекомендуется проведение **магнитно-резонансной томографии головного мозга с контрастированием** с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения пациентам с неврологической симптоматикой перед назначением/коррекцией терапии с целью выявления осложнений и сопутствующих заболеваний [16,107]. (УДД 4, УУР С)

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 всем пациентам с симптомами поражения ЦНС перед назначением/коррекцией терапии с целью исключения/подтверждения патологических изменений [11,13,16,22]. (УДД 4, УУР С)

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 **компьютерной томографии органов грудной полости** с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения всем пациентам перед назначением/коррекции терапии с целью выявления/исключения патологических изменений [59,107]. (УДД 4, УУР С)

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

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

- Рекомендуется проведение **бронхоскопии** с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) пациентам с поражением легких перед назначением/коррекцией противоревматической терапии с целью получения бронхо-альвеолярной лаважной жидкости и проведения ее исследования [190,191,197–200]. (УДД 1, УУР В)
- Рекомендуется проведение рентгеноденситометрии пациентам, получающим или получавшим ГК, с целью выявления остеопении/остеопороза и разработки тактики терапии [215,216]. (УДД 5, УУР С)

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-травматолога ортопеда** первичный пациентам с функциональной недостаточностью суставов с целью решения вопроса о необходимости ортопедической коррекции [2,4,13,22,23]. (УДД 5, УУР С)
- 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 [114]. (УДД 4, УУР С)
- Рекомендуется **прием (осмотр, консультация) врача-сурдолога оториноларинголога** первичный всем пациентам перед назначением/коррекцией терапии с целью проведения аудиограммы выявления/исключения нейросенсорной тугоухости и степени снижения слуха [22,114]. (УДД 4, УУР С)

- Рекомендуется **прием (осмотр, консультация) врача-стоматолога детского** первичный всем пациентам перед назначением/коррекцией терапии с целью определения состояния ротовой полости и необходимости ее санации [2,4]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется **прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога** первичный с обязательной биомикроскопией глаза всем пациентам с целью выявления/исключения увеита и его осложнений, а также осложненной стероидной катаракты перед назначением/коррекцией терапии [11,13,16,22,115]. (УДД 4, УУР С)
Комментарии: пациентам с увеитом и осложненной стероидной катарактой назначается местная терапия.
- 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[22]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется **прием (осмотр, консультация) врача-фтизиатра** первичный пациентам с положительными результатами очаговой пробы с туберкулином и/или внутрикожной пробой с туберкулезным аллергеном, и/или повышенным уровнем интерферона-гамма на антигены *Mycobacterium tuberculosis complex* в крови и/или очаговыми, инфильтративными изменениями в легких перед назначением/коррекцией противоревматической терапии с целью решения вопроса о проведении химиопрофилактики или противотуберкулезной химиотерапии [59]. (УДД 4, УУР С)
- Рекомендуется **прием (осмотр, консультация) врача-детского эндокринолога** первичный пациентам с эндокринологической патологией с целью разработки тактики дальнейшего обследования и лечения [22]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется **прием (осмотр, консультация) врача-невролога** первичный пациентам с неврологической симптоматикой с целью решения вопроса о проведении терапии [16]. (УДД 4, УУР С)
- Рекомендуется **прием (осмотр, консультация) врача-нефролога** первичный пациентам с нефротическим синдромом, изменениями в биохимическом анализе крови общетерапевтическом, общем (клиническом) анализе мочи, типичными для развития амилоидоза/почечной недостаточности с целью решения вопроса о тактике лечения [11,13,17,20,22,24,113]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется **прием (осмотр, консультация) врача-диетолога** первичный всем пациентам с нарушением питания с целью разработки индивидуальной программы диетического питания [4,23,217,218]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется проведение **осмотра (консультации) врачом-анестезиологом-реаниматологом первичного** пациентам, которым планируются поднаркозные исследования с целью оценки состояния [47,48,116–118]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется проведение **осмотра (консультации) врачом-анестезиологом-реаниматологом первичного** пациентам, находящимся в тяжелом состоянии, с целью решения вопроса о переводе в отделение реанимации и интенсивной терапии [47,48,116–118]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение **суточного наблюдения врачом–анестезиологом–реаниматологом** всех пациентов, находящихся в критическом состоянии (полиорганная недостаточность, ГФС) с целью оказания помощи в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии [47,48,116–118]. (УДД 5, УУР С)
- 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; психологической адаптации в социуме; разработки индивидуальной программы психологической реабилитации пациента и его родителей [119–121]. (УДД 4, УУР С)
- Рекомендуется **прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога** повторный всем пациентам после проведения санации очагов хронической инфекции с целью контроля ее эффективности [22]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется **прием (осмотр, консультация) врача-стоматолога детского** повторный пациентам после санации очагов хронической инфекции ротовой полости с целью контроля ее эффективности [2,4]. (УДД 5, УУР С)
- 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 [11,13,16,22,115]. (УДД 4, УУР С)
- 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 [22]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется **прием (осмотр, консультация) врача-детского эндокринолога** повторный пациентам с эндокринологической патологией с целью контроля эффективности терапии [22]. (УДД 5, УУР С)
- 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 [4,23,217,218]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется **прием (осмотр, консультация) врача-невролога** повторный пациентам с неврологической симптоматикой, психотическими реакциями с целью контроля эффективности терапии [16]. (УДД 4, УУР С)
- Рекомендуется **прием (осмотр, консультация) врача-нефролога** повторный пациентам с нефротическим синдромом, изменениями в биохимическом анализе крови общетерапевтическом, общем (клиническом) анализе мочи, типичными для развития амилоидоза/почечной недостаточности с целью контроля эффективности терапии [11,13,17,20,22,24,113]. (УДД 5, УУР С)

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

- Рекомендуется **назначение патогенетической терапии** всем пациентам после проведения диагностики, в том числе дифференциальной диагностики, и установления/подтверждения диагноза CAPS, **в условиях стационара, оказывающего медицинскую помощь детям с ревматическими заболеваниями** [4,11,13,22,23]. (УДД 5, УУР С)

3.1. Консервативное лечение

- Рекомендуется назначение **только НПВП (M01A)** у пациентов с **неустановленным диагнозом CAPS на этапе обследования** с целью купирования лихорадки и болевого синдрома [4,11,22,222–225]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется **назначение НПВП (M01A)** у пациентов с **установленным диагнозом CAPS** с целью купирования лихорадки и болевого синдрома [4,11,22,222,223,225]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: НПВП (M01A) назначаются в следующих дозировках:

- диклофенак** (M01AB) в соответствии с инструкцией по применению препарата или
- нимесулид (M01AX) в соответствии с инструкцией по применению препарата или
- мелоксикам (M01AC) в соответствии с инструкцией по применению препарата, или
- ибупрофен** (M01AE01) в соответствии с инструкцией по применению препарата[#]

Диклофенак** (M01AB) применяется у детей с 6 лет в таблетках и суппозиториях, в виде в/м инъекций (разрешен с 18 лет)

[#]Нимесулид (M01AX) применяется у детей с 2-х лет в суспензии, старше 12 лет – в таблетках

[#]Мелоксикам (M01AC) применяется у детей с 2-х лет в суспензии, старше 15 лет в таблетках, в виде в/м инъекции разрешен с 18 лет

Ибупрофен** (M01AE01) применяется у детей старше 3 мес. в суспензии, старше 6 лет в таблетках, интервалы между приемами препарата 6-8 ч.

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

- **Не рекомендуется назначение ГК (H02AB) перорально и/или внутривенно, и/или генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП)** до завершения полного лабораторно-инструментального обследования, исключения онкологических и онкогематологических заболеваний и установления диагноза CAPS [11,13,25,34,223]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: применение ГК, 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 проведение пульс-терапии **#метилпреднизолоном**** (H02AB) в дозе 10-30 мг/кг/введение внутривенно в течение 3, при необходимости 5 дней подряд пациентам с установленным диагнозом CAPS на этапе обследования при выраженном болевом синдроме и/или опасных для жизни системных проявлениях (стойкая фебрильная или гектическая лихорадка, и/или перикардит, и/или плеврит) с целью достижения быстрого противовоспалительного эффекта [5,12,23,219]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется назначение **#преднизолона**** (H02AB) или **#метилпреднизолона**** (H02AB) перорально в дозе 1 мг/кг в сутки пациентам с установленным диагнозом CAPS на этапе обследования, при выраженном болевом синдроме и/или опасных для жизни системных проявлениях (стойкая фебрильная или гектическая лихорадка, и/или перикардит, и /или плеврит), или пациентам с рефрактерным течением CAPS с целью достижения быстрого противовоспалительного эффекта [4,11,22,226,227]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется назначение ингибитора интерлейкина (ИЛ-1 β) **канакинумаба**** (L04AC) или ингибитора интерлейкина (ИЛ-1 α и ИЛ-1 β) **анакинры**** (L04AC03) как основного средства патогенетической терапии 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 4 верхних границ нормы на момент обследования или в течение месяца до него с целью индукции ремиссии CAPS [22,228–233]. (УДД 3, УУР В)
- Рекомендуется назначение **канакинумаба**** (L04AC) пациентам старше 2 лет в соответствии с инструкцией по применению лекарственного препарата с целью поддержания ремиссии CAPS [22,228–237]. (УДД 3, УУР С)

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).

Контроль эффективности терапии – см. Приложение А3, Г1-Г3.

- Рекомендуется проведение **поддерживающей терапии канакинумабом**** (L04AC) пациентам старше 2 лет в соответствии с инструкцией по применению лекарственного препарата с целью поддержания ремиссии CAPS [22,228–237]. (УДД 3, УУР С)

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

Контроль эффективности терапии – см. Приложение А3, Г1-Г3.

- Рекомендуется проведение **второй инъекции канакинумаба**** (L04AC) пациентам старше 2 лет при не достижении клинического эффекта через 7 дней после первой инъекции канакинумаба** (L04AC) в соответствии с инструкцией по применению лекарственного препарата с целью индукции ремиссии CAPS [22,228–237]. (УДД 5, УУР С)

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

Контроль эффективности терапии – см. Приложение А3, Г1-Г3.

- Рекомендуется проведение **поддерживающей терапии канакинумабом** (L04AC)** пациентам старше 2 лет при достижении клинического эффекта через 7 дней после второй инъекции канакинумаба** (L04AC) в соответствии с инструкцией по применению лекарственного препарата с целью поддержания ремиссии CAPS [22,228–237]. (УДД 5, УУР С)

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

Контроль эффективности терапии – см. Приложение А3, Г1-Г3.

- Рекомендуется проведение **третьей инъекции канакинумаба** (L04AC)** пациентам старше 4 лет при не достижении клинического эффекта через 7 дней после второй инъекции канакинумаба** (L04AC) в соответствии с инструкцией по применению лекарственного препарата с целью индукции ремиссии CAPS [22,228–237]. (УДД 5, УУР С)

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

Контроль эффективности терапии – см. Приложение А3, Г1-Г3.

- Рекомендуется проведение **поддерживающей терапии канакинумабом** (L04AC)** пациентам старше 4 лет подкожно при достижении полного клинического ответа через 7 дней после третьей инъекции канакинумаба** (L04AC) в соответствии с инструкцией по применению лекарственного препарата с целью поддержания ремиссии CAPS [22,228–237]. (УДД 4, УУР С)

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

Контроль эффективности терапии – см. Приложение А3, Г1-Г3.

- Рекомендуется **назначение анакинры** (L04AC03)** пациентам старше 8 месяцев с массой тела ≥ 10 кг 1-2 мг/кг/сутки подкожно с целью индукции ремиссии CAPS [11,13,22,238]. (УДД 3, УУР В)

Контроль эффективности терапии – см. Приложение А3, Г1-Г3.

- Рекомендуется проведение **поддерживающей терапии анакинрой** (L04AC03)** пациентам старше 8 месяцев с массой тела ≥ 10 кг 1-2 мг/кг/сутки подкожно при достижении клинического эффекта с целью поддержания ремиссии CAPS [11,13,22,238]. (УДД 3, УУР В)

Комментарии: клиническим эффектом является купирование лихорадки, сыпи, боли в суставах и головной боли, снижение/нормализация острофазовых показателей воспаления (СОЭ, СРБ, число лейкоцитов крови) и частоты обострений.

Контроль эффективности терапии – см. Приложение А3, Г1-Г3.

- Рекомендуется **повышение дозы анакинры**** (L04AC03) до 3–4 мг/кг/сутки, при необходимости, с последующим увеличением до максимальной дозы 8 мг/кг/сутки подкожно при недостижении клинического эффекта или при CAPS тяжелой степени тяжести (MWS и CINCA/NOMID) с целью индукции ремиссии CAPS [11,13,22,238]. (УДД 3, УУР В)

- Рекомендуется проведение **оценки индекса активности аутовоспалительных заболеваний (AIDAI)** (Приложение Г1), **индекса MWS-DAS** (Приложение Г2) всем пациентам с диагнозом CAPS с целью оценки эффективности терапии [239]. (УДД 3, УУР 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 с целью оценки эффективности терапии и агрессивности течения заболевания (Приложение Г3) [5,11,22,240]. (УДД 5, УУР 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 **назначение и проведение терапии в условиях стационара, оказывающего медицинскую помощь детям с ревматическими заболеваниями** после проведения диагностики, в том числе дифференциальной диагностики, и установления/подтверждения диагноза CAPS с гемофагоцитарным синдромом всем пациентам с целью обеспечения возможности профилактики и своевременного купирования тяжелых осложнений [4,11,13,22,23]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется назначение таргетной этиотропной терапии антибактериальными препаратами системного действия (J01) и/или противогрибковыми препаратами системного действия (J02A), и/или противовирусными препаратами системного действия (J05) пациентам с известным этиологическим инфекционным фактором с целью прекращения активизации врожденной иммунной системы [4,126,133,141]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется назначение ГК (H02AB) в комбинации с **#циклоспорином**** (L04AD) и **#иммуноглобулином человека нормальным**** (J06BA) всем пациентам с целью купирования ГФС [126,131,133,134,241–243]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется проведение пульс-терапии **#метилпреднизолоном**** (H02AB) в дозе 20–30 мг/кг/введение внутривенно или назначение **#дексаметазона**** (H02AB) в дозе 10–20 мг/м²/сутки внутривенно с целью купирования ГФС [123,126,130,133,175,242,244–248]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется постепенное снижение дозы внутривенных ГК после купирования клинических и лабораторных признаков ГФС по следующим схемам:

- **#дексаметазон**** (НО2АВ) с исходной дозы — 10-20 мг/м² /сут. в течение 1-2 нед., 5-10 мг/м² /сут. в течение 3-4 нед., 2,5-5 мг/м² /сут. в течение 5-6 нед., 1,25-2,5 мг/м² /сут. в течение 7-8 нед.;
 - **#метилпреднизолон**** с исходной дозы — 20-30 мг/кг/введение в течение 3-5 дней снижение дозы на 25% 1 раз в 2-3 дня с целью профилактики синдрома отмены [4,133,243,245,249–251]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется назначение **#циклоспорина**** в дозе 3-5 мг/кг/сут. внутривенно или перорально всем пациентам с целью купирования ГФС [126,131,133,242,243,245,247,251,252]. (УДД 4, УУР С)
 - Рекомендуется назначение **#иммуноглобулина человека нормального**** (J06BA) в дозе 1-2 г/кг/курс в течение 2-х дней внутривенно всем пациентам с целью достижения иммуносупрессивного эффекта и купирования ГФС [133,243,247,251,253,254]. (УДД 5, УУР С)
- Комментарии:** введение всей курсовой дозы **#иммуноглобулина человека нормального**** осуществляется путем непрерывной продленной инфузии одномоментно для обеспечения блокирования Fc-рецепторов IgG на фагоцитирующих клетках; подавления пролиферации Т лимфоциты и продукции иммуноглобулинов; взаимодействия с системой комплемента; блокирования активации и действия цитокинов; блокирования экспрессии молекул адгезии на эндотелиальных клетках.
- Рекомендуется проведение оценки эффективности применяемой схемы лечения ГФС в соответствии с критериями достижения ответа на терапию (купирование лихорадки, уменьшение размеров селезенки, повышение числа тромбоцитов крови $\geq 100 \times 10^9$ /л, нормализация уровня фибриногена крови, снижение концентрации ферритина сыворотки крови на 25%) каждые 48 часов с целью решения вопроса о продолжении/смене схемы индукционной терапии [126,133]. (УДД 5, УУР С)
 - Рекомендуется назначение **#анакинры****(L04AC) в дозе 5-10 мг/кг/сут. внутривенно в 2 введения в течение 3-10 дней при необходимости дольше при нарастании активности ГФС в первые 48 часов проведения терапии ГК в комбинации с **#циклоспорином**** (L04AD) и **#иммуноглобулином человека нормальным**** (J06BA) с целью купирования ГФС [126,133,255–260]. (УДД 4, УУР С)
 - Рекомендуется при неэффективности комбинации **#анакинры****(L04AC) с ГК, **#циклоспорином**** (L04AD) и **#иммуноглобулином человека нормальным**** (J06BA) дополнительное назначение:
 - **#руксолитиниба**** перорально
 - детям с весом до 10 кг – 2,5 мг х 2 раза/сут.;
 - детям с весом от 10 до 25 кг - 5 мг х 2 раза/сут.;
 - детям с весом > 25 кг – 10 мг х 2 раза/сут. (УДД 4, УУР С)
 - или **#тофациниба**** (L04AA) перорально в дозе 10 мг х 2 раза/сут. с целью купирования ГФС [133,261,262]. (УДД 4, УУР С)
 - Рекомендуется назначение **#преднизолона**** в дозе 1-2 мг/кг/перорально или **#метилпреднизолона**** (НО2АВ) в дозе эквивалентной преднизолону, при неэффективности комбинированной терапии ГФС или реактивации ГФС на фоне снижения/отмены внутривенных ГК с целью купирования ГФС [126,131,133,247]. (УДД 4, УУР С)

- Рекомендуется назначение **#ацикловира**** (J05AB) детям в возрасте <1 года в дозе 10 мг/кг/введение внутривенно каждые 8 часов; детям в возрасте ≥1 года – в дозе 500 мг/м² внутривенно каждые 8 часов при развитии инфекции *Herpes zoster* с целью подавления триггерного фактора ГФС [263–267]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется назначение **#ацикловира**** (J05AB) в дозе 5-10 мг/кг/введение внутривенно каждые 8 часов в течение 7-10 дней при подтверждении активной инфекции, вызванной *Herpes simplex virus* с целью подавления триггерного фактора ГФС [77,265]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии:

Лечение проводится до полного купирования герпетической инфекции.

- Рекомендуется назначение **#ганцикловира**** (J05AB) в дозе 6 мг/кг/введение внутривенно каждые 12 часов в течение 14-21 дня при подтверждении активной цитомегаловирусной инфекции с целью подавления триггерного фактора ГФС [71,268–270]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется назначение **#ганцикловира**** (J05AB) в дозе 10 мг/кг/введение внутривенно каждые 12 часов в течение 14-21 дня при подтверждении активной Эпштейна-Барр вирусной инфекции с целью подавления триггерного фактора ГФС [271,272]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется назначение **#ганцикловира**** (J05AB) в дозе 10 мг/кг/введение внутривенно каждые 12 часов в течение 14-21 дня при подтверждении активной Эпштейна-Барр вирусной инфекции с целью подавления триггерного фактора ГФС [3,7,395]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется назначение **#ритуксимаба**** в качестве ГИБП первого выбора в сочетании с **#циклоспорином****, **#имуноглобулином человека нормальным**** и **#ко-тримоксазолом**** при активной Эпштейна-Барр вирусной инфекции с целью подавления репликации вируса в В-лимфоцитах и купирования ГФС [247,273]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии:

Режимы применения:

- **#ритуксимаб**** (L01XC) – в дозе 375 мг/м²/нед. внутривенно в течение 1-4 последовательных недель [247,273];
- **#циклоспорин**** (L04AD) – 3-5 мг/кг/сут. [247,273];
- **#имуноглобулин человека нормальный**** (J06BA) - 1-2 г/кг/курс в течение 2-х дней [247,273];
- **#ко-тримоксазол**** (J01EE) – порядок назначения и дозы **#ко-тримоксазола**** (J01EE) см. ниже [162,193].
- Рекомендуется назначение **#ритуксимаба**** (L01XC) в комбинации с **#ко-тримоксазолом**** (J01EE) 5 мг/кг по триметоприму перорально 3 раза в неделю или ежедневно с целью профилактики пневмоцистной пневмонии в соответствии с международными рекомендациями [274–281]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется назначение **антитромботических средств** (B01A) в том числе препаратов из группы гепарина (B01B), антиагрегантов кроме гепарина (B01AC), антифибринолитических средств (B02A), прямых ингибиторов фактора Ха (B01AF) при наличии гиперкоагуляции и поражения эндотелия сосудов по данным

коагулограммы и тромбоэластограммы с целью предотвращения тромботических осложнений и купирования коагулопатии [35–37,55,126,138,282–284]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение **гемотрансфузии** при развитии коагулопатии потребления, кровотечения с целью восстановления баланса в системе гемостаза [35,285,286]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: при развитии коагулопатии потребления проводятся гемотрансфузия в виде трансфузии крови и препаратов крови (B05A): эритроциты, тромбоциты, плазма крови, альбумин, фактора свертывания крови VII, человеческий фактор свертывания крови VIII и др. в соответствии с показаниями.

- Рекомендуется назначение колониестимулирующего фактора #филграстима** (L03AA) в дозе 5-10 мкг/кг/сут. подкожно в течение 3-5 дней (при необходимости – дольше) при снижении абсолютного числа нейтрофилов $\leq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ с целью восстановления числа нейтрофилов в крови профилактики развития инфекционных осложнений [4,287,288]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется назначение эмпирической антибактериальной терапии препаратами системного действия (J01), влияющими на грамположительную, грамотрицательную и анаэробную флору, и/или противогрибковыми препаратами системного действия (J02A), и/или противовирусными препаратами системного действия (J05) при развитии сепсиса/инфекционного осложнения до подтверждения этиологического фактора с целью купирования/предотвращения прогрессирования инфекционного процесса [34,36,54,55,126,289–293]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется назначение таргетной терапии по чувствительности микрофлоры при подтверждении этиологического фактора сепсиса/инфекционного осложнения в зависимости от клинической ситуации антибактериальными препаратами системного действия (J01) (комбинации пенициллинов, включая комбинации с ингибиторами бета-лактамаз (J01CR) и/или цефалоспорины 4-го поколения (J01DE), и/или карбапенемы (J01DH), и/или другие антибактериальные препараты (J01XX), и/или антибиотики гликопептидной структуры (J01XA), и/или другие аминогликозиды (J01GB)) в сочетании или без/с противогрибковыми препаратами системного действия (J02A), и/или противовирусными препаратами системного действия (J05) с целью купирования сепсиса/инфекционного осложнения [34,36,54,55,126,289–293]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется проведение лечения ГФС до достижения критериев неактивной стадии (отсутствие лихорадки, спленомегалии, цитопении (Hb ≥ 90 г/л, тромбоциты $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$), уровень триглицеридов крови < 3 ммоль/л или < 265 мг/дл, ферритина $\leq 500 \mu\text{г/л}$, нормализация показателей цереброспинальной жидкости (при поражении ЦНС)) с целью предотвращения развития полиорганной недостаточности и летального исхода [294]. (УДД 5, УУР С)

3.2. Хирургическое лечение

- Рекомендуется решение вопроса о **хирургическом лечении** пациентам с выраженным нарушением слуха [11,15,16,22,295]. (УДД 4, УУР С)

Комментарии: проводится после консультации врача-оториноларинголога-сурдолога.

- Рекомендуется **эндопротезирование сустава** с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) детям с 3-4 стадией вторичного коксартроза с учетом возрастных ограничений [4,23]. (УДД 5, УУР С)

3.3. Немедикаментозное лечение

- Рекомендуется проведение **заместительного гемодиализа** пациентам с амилоидозом и терминальной ХПН [17]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется употребление пищи с повышенным содержанием кальция и витамина D с целью профилактики остеопороза пациентам, получающим ГК [23]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется применение шин, лонгет, стелек пациентам с хроническим артритом, деформациями в суставах и нарушением роста нижних конечностей с целью коррекции ортопедических нарушений [2,4,23]. (УДД 5, УУР С)

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, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

- Рекомендуется проведение **медицинской реабилитации** всем пациентам с функциональной недостаточностью после снижения активности заболевания с целью восстановления функциональной активности [119,120]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется **прием (тестирование, консультация) медицинского психолога** первичный всем пациентам старше 1 года и всем родителям (вне зависимости от возраста ребенка) с целью разработки индивидуальной программы психологической реабилитации пациента и его родителей 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; достижения психологической адаптации в социуме [119–121]. (УДД 4, УУР С)
- 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 [119–121]. (УДД 4, УУР С)
- 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 [119,120]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется **прием (осмотр, консультация) врача по лечебной физкультуре** первичный пациентам с функциональной недостаточностью после снижения активности заболевания с целью разработки программы медицинской реабилитации [119,120]. (УДД 5, УУР С)
- 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 [119,120]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется **прием (осмотр, консультация) врача по лечебной физкультуре** повторный всем пациентам с функциональной недостаточностью после окончания программы медицинской реабилитации с целью оценки ее эффективности [119,120]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется проведение (реализация услуг) **медицинской реабилитации** пациентам с системными поражениями соединительной ткани, воспалительными артропатиями, спондилопатиями с целью восстановления функциональной способности [119,120]. (УДД 5, УУР С)

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.

- Рекомендуется проведение **физиотерапии** всем пациентам с поражением суставов, мышечной атрофией, стероидной миопатией при достижении ремиссии [119,120]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: разрабатывается план, формулируются цель и задачи применения физиотерапии у пациента с CAPS при реализации индивидуальной программы реабилитации; методы физиотерапии: воздействие электрическим полем высокой частоты, магнитотерапия, воздействие поляризованным светом, механотерапия, термовоздействие 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 [119–121]. (УДД 4, УУР С)

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 (психотерапии, 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).

- Рекомендуется проведение «Школы для детей с ревматическими болезнями и их родителей» [4,296]. (УДД 5, УУР С)

Комментарий: задачей «Школы» является информировать родителей и детей об особенностях, механизмах развития, клинической картине болезни, лечении, механизмах действия лекарственных препаратов, их эффективности, возможных побочных эффектах; методах медицинской и психологической реабилитации, исходах заболевания; вакцинации, профилактике обострений, осложнений болезни и нежелательных эффектов противоревматических препаратов. Обучение методам контроля эффективности и безопасности лекарственных препаратов по общепринятым ревматологическим шкалам и опросникам.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, 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 CAPS [11,13,22]. (УДД 5, УУР С)

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** всем пациентам с целью предотвращения развития тяжелых последствий [11,13,22]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: для профилактики обострений и осложнений CAPS под постоянным контролем клинических и лабораторных показателей активности заболевания проводится длительная поддерживающая терапия, разработанная с учетом индивидуальных особенностей пациента и варианта болезни, а при необходимости ее коррекция; обеспечивается охранительный режим (ограничиваются психо-эмоциональные и физические нагрузки, в период обострения дети обучаются на дому и посещают школу в стадии неактивной болезни/ремиссии, ограничиваются контакты с целью уменьшения риска развития инфекционных заболеваний); исключаются инсоляция, поездки в регионы с высоким уровнем инсоляции и применение УФО, обязательно используются солнцезащитные кремы, рекомендуется ношение одежды, максимально закрывающей кожу, головных уборов с полями; предупреждается переохлаждение; разрабатывается индивидуальный подход к вакцинации; исключается применение живых вакцин и иммуномодуляторов.

Для снижения риска развития побочных эффектов противоревматических препаратов проводится регулярный мониторинг клинических и лабораторных показателей безопасности; исключается применение лекарственных препаратов, усиливающих токсичность ГК, иммунодепрессантов и ГИБП рекомендуется проведение диспансерного наблюдения: физикальный осмотр специалиста (врача-педиатра, врача-ревматолога, врача-аллерголога-иммунолога и др.), который наблюдает пациента, включая мышечно-скелетные и неврологические проявления, рост и развитие ребенка 1 раз в 6 месяцев. Осмотр врача-офтальмолога (с биомикроскопией глаза) 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, спинномозговые пункции (давление, клеточный состав, уровень белка в спинномозговой 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 ингибитором интерлейкина (канакинумаб**): общий (клинический) анализ крови и общий (клинический) анализ мочи (протеинурия), анализ крови биохимический общетерапевтический (АЛТ, АСТ, креатинин, общий белок), исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови 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 проведение вакцинации живыми и живыми ослабленными вакцинами одновременно с терапией ГИБП пациентам, получающим ГИБП, с целью избежания обострения заболевания [297,298]. (УДД 5, УУР С)

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.

- Рекомендуется проведение доконтактной профилактики новой коронавирусной инфекции, пациентам в возрасте 12 лет и старше с массой тела не менее 40 кг, до назначения или на любом этапе терапии ГИБП в сочетании или без ГК, путем проведения пассивной иммунизации препаратами противовирусных моноклональных антител (J06BD) с целью избежания обострения заболевания [299]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение вакцинации вакциной для профилактики пневмококковой инфекции полисахаридной, конъюгированной, адсорбированной**, содержащей капсулярные полисахариды 13 серотипов пневмококка всех пациентов с CAPS, до назначения или на любом этапе терапии ГИБП в сочетании или без ГК (за исключением #ритуксимаба**) с целью профилактики пневмококковой инфекции, повышения приверженности лечению и профилактики обострений в соответствии с международными рекомендациями [297,298]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: вакцинация вакциной для профилактики пневмококковой инфекции, содержащей капсулярные полисахариды 13 серотипов пневмококка пациентов, получающих канакинумаб**, проводится за 2 нед. до планируемой инъекции или через 2 нед. после; пациентов, которым планируется назначение #ритуксимаба** - до проведения первой инфузии для профилактики инфекционных осложнений, повышения приверженности лечению и профилактики обострений CAPS.

5.2. Контрольное обследование пациентов с криопирин-ассоциированным периодическим синдромом в условиях стационара/дневного стационара, иницинировавшего назначение ГИБП/иммунодепрессанта

Обследование проводится 1 раз в 3–6 мес.: через 3 мес. после назначения терапии; через 6 мес. после назначения терапии; далее каждые 6 мес. с целью выявления осложнений заболевания, сопутствующей патологии, контроля эффективности и безопасности терапии.

Жалобы и анамнез см. раздел 2.1.1.

Физикальное обследование см. раздел 2.1.2

- Рекомендуется проведение оценки эффективности лечения и безопасности противоревматической терапии всем пациентам с установленным диагнозом CAPS в условиях стационара, оказывающего медицинскую помощь детям с ревматическими заболеваниями, через 3 мес. после назначения терапии; через 6 мес. после назначения терапии; далее каждые 6 мес. с целью решения вопроса о продолжении/коррекции терапии [1,2,4]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется проведение **общего (клинического) анализа крови развернутого** (исследование скорости оседания эритроцитов, исследование уровня эритроцитов в крови, исследование уровня лейкоцитов в крови, исследование уровня тромбоцитов в крови, проведение дифференцированного подсчета лейкоцитов (лейкоцитарная формула), исследование уровня общего гемоглобина в крови) всем пациентам с целью выявления активности болезни и контроля безопасности патогенетических препаратов [11,13,22]. (УДД 5, УУР С)

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

- Рекомендуется **прекращение инъекций канакинумаба**/анакинры**** (в течение 7 дней) всем пациентам при снижении числа тромбоцитов $\leq 150 > 100 \times 10^9/\text{л}$, числа нейтрофилов $< 1,5 \geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$, в общем (клиническом) анализе крови с целью контроля нежелательных явлений на фоне терапии [2,4,13,22,23]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: прием ранее назначенных ГК перорально следует продолжить. Общий (клинический) анализ крови повторить через нед.

- Рекомендуется **отмена инъекций канакинумаба**/анакинры**** всем пациентам при снижении абсолютного числа нейтрофилов $<1,0 \times 10^9/\text{л}$ и/или числа тромбоцитов $<100 \times 10^9/\text{л}$ в общем (клиническом) анализе крови, с целью предотвращения прогрессирования цитопении [2,4,13,22,23]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: прием ранее назначенных ГК перорально следует продолжить. Общий (клинический) анализ крови повторить через нед.

- Рекомендуется **назначение колониестимулирующего фактора #филграстима**** (ЛО3АА) в дозе 5–10 мкг/кг/сут. подкожно при лейкопении с абсолютным числом нейтрофилов $\leq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ в течение 3-5 дней (при необходимости – дольше) с целью нормализации числа лейкоцитов и нейтрофилов [23,288,292,300,301]. (УДД 4, УУР С)
- Рекомендуется назначение колониестимулирующего фактора #филграстима** (ЛО3АА) в дозе 5–10 мкг/кг/сут/ подкожно в сочетании с антибактериальными препаратами системного действия (JO1) внутривенно при фебрильной нейтропении (нейтропения, сопровождающаяся лихорадкой) с абсолютным числом нейтрофилов $\leq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ с целью нормализации числа лейкоцитов и нейтрофилов [23,288,292,300,301]. (УДД 4, УУР С)

Комментарии:

Лечение #филграстимом** (ЛО3АА) проводится в течение 3-5 дней (при необходимости – дольше) до полной нормализации числа лейкоцитов и нейтрофилов.

- Рекомендуется **продолжение лечения антибактериальными препаратами системного действия (JO1)** всем пациентам с фебрильной нейтропенией (нейтропенией, сопровождающейся лихорадкой) с целью купирования фебрильной лихорадки и нормализации лейкоцитарной формулы по данным общего (клинического) анализа крови [23,288,292,300,301]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется возобновление лечения канакинумабом**/анакинрой** в той же дозе всем пациентам после восстановления числа нейтрофилов $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ по данным общего (клинического) анализа крови с целью поддержания ремиссии CAPS [4,23]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется проведение коррекции терапии канакинумабом**/анакинрой** всем пациентам при наличии данных о повторных эпизодах снижения числа клеток крови в общем (клиническом) анализе крови, с целью контроля нежелательных явлений на фоне терапии [4,23]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется назначение флуконазола** внутривенно 3-12 мг/кг/сут. в зависимости от выраженности и длительности сохранения индуцированной нейтропении пациентам с нейтропенией с целью профилактики грибковых инфекций, развившихся результате лечения канакинумабом**/анакинрой** и/или #ритуксимабом** [1,2,4,302]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется проведение анализа крови общетерапевтического биохимического (исследование уровня общего белка в крови, исследование уровня альбумина в крови, исследование уровня общего билирубина в крови, исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови, исследование уровня креатинина в крови, исследование уровня мочевины в крови, исследование уровня глюкозы в крови, исследование уровня ферритина в крови, исследование уровня натрия в крови,

исследование уровня калия в крови, исследование уровня общего кальция в крови, определение активности лактатдегидрогеназы в крови, определение активности аспаратаминотрансферазы в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности гамма-глутамилтрансферазы в крови, определение активности щелочной фосфатазы в крови, исследование уровня железа сыворотки крови) с целью контроля активности заболевания, функции печени, почек, поджелудочной железы, электролитного баланса в условиях проведения терапии канакинумабом**/анакинрой** [4,22,23]. (УДД 5, УУР С)

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

Постепенное повышение уровня креатинина, мочевины, мочевой кислоты, калия, холестерина, снижение уровня общего белка, альбумина сыворотки крови может свидетельствовать о развитии почечной недостаточности вследствие амилоидоза.

- Рекомендуется **временная отмена терапии канакинумабом**/анакинрой**** всем пациентам при повышении уровня АЛТ, АСТ в сыворотке крови $\geq 1,5$ раза выше верхней границы нормы и/или повышении уровня общего билирубина, свободного (неконъюгированного) и/или связанного (конъюгированного) билирубина, и/или мочевины, и/или креатинина, и/или мочевой кислоты и/или другого (их) биохимического (их) показателя (ей) выше верхней границы нормы [4,23]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: прием ранее назначенных ГК перорально следует продолжить. Повторить анализ крови биохимический общетерапевтический через неделю.

- Рекомендуется **возобновление терапии канакинумабом**/анакинрой**** всем пациентам в той же дозе после нормализации показателя (ей) биохимического анализа крови общетерапевтического с целью поддержания ремиссии CAPS [4,23]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется проведение коррекции терапии канакинумабом**/анакинрой** всем пациентам при наличии данных о повторных эпизодах повышения биохимического(их) показателя(ей) с целью контроля нежелательных явлений на фоне терапии [4,23]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови всем пациентам с целью контроля активности заболевания [2,11,13,22,23,27,44,106,128]. (УДД 3, УУР С)

Комментарии: повышение исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови в сыворотке крови свидетельствует об активности CAPS и/или присоединении вторичной инфекции, и/или развитии ГФС.

- Рекомендуется исследование уровня **иммуноглобулинов** в крови всем пациентам с целью исключения иммунодефицитного состояния, развившегося в условиях проведения лечения канакинумабом**/анакинрой** в сочетании (или без) с ГК [4,23,303–305]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется **назначение #иммуноглобулина человека нормального** (J06BA)** в 400 мг/кг, при недостижении достаточного уровня иммуноглобулинов 500 мг/кг не

реже 1 раза в 2-4 нед. до нормализации уровня иммуноглобулинов крови в случае снижения уровня иммуноглобулинов крови с целью коррекции уровня иммуноглобулинов крови и профилактики развития инфекционных осложнений в условиях развития иммунодефицитного состояния на фоне проведения иммуносупрессивной и/или генно-инженерной биологической терапии [4,23,303–307]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется определение **антистрептолизина-О** в сыворотке крови, с целью выявления/исключения инфицированности β гемолитическим стрептококком группы А [2,11,13,22,23,44]. (УДД 3, УУР С)

Комментарии: повышение уровня антистрептолизина-О в сыворотке крови свидетельствует об острой или хронической стрептококковой инфекции, обострение которой может провоцировать обострение CAPS.

- Рекомендуется исследование уровня **прокальцитонина** в крови пациентам с лихорадкой с целью выявления/исключения с целью дифференциальной диагностики природы лихорадки [53–55]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: повышение уровня прокальцитонина крови свидетельствует о инфекционной природе лихорадки.

- Рекомендуется проведение **комплекса исследований для исключения сепсиса:** общий (клинический) анализ крови развернутый, анализ крови биохимический общетерапевтический, исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке 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 на бактериальные патогены с применением автоматизированного посева с определением чувствительности микроорганизмов к антимикробным химиотерапевтическим препаратам, микробиологическое (культуральное) исследование отделяемого из ануса, тромбоэластография, коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза); компьютерная томография органов грудной полости, ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное), ультразвуковое исследование почек, эхокардиография, магнитно-резонансная томография органов брюшной полости, магнитно-резонансная томография органов малого таза и магнитно-резонансная томография забрюшинного пространства) в соответствии с клиническими рекомендации по лечению сепсиса у детей пациентам с фебрильной, гектической лихорадкой, лейкоцитозом/лейкопенией, тромбоцитопенией, повышением уровня С-реактивного белка в сыворотке крови и прокальцитонина сыворотки крови, несвязанными с активностью CAPS с целью исключения сепсиса [34,54,55,66,128,137,293,308]. (УДД 3, УУР С)

Комментарии: проводится пациентам с фебрильной, гектической лихорадкой, лейкоцитозом/лейкопенией, тромбоцитопенией, повышением уровня С-реактивного белка и прокальцитонина сыворотки крови, несвязанными с активностью CAPS.

- Рекомендуется при развитии сепсиса назначение сначала эмпирической антибактериальной терапии, а в дальнейшем, в зависимости от клинической ситуации, внутривенно антибактериальных препаратов системного действия (JO1), влияющих на грамположительную, грамотрицательную и анаэробную флору (комбинации пенициллинов, включая комбинации с ингибиторами бета-лактамаз (JO1CR) и/или

цефалоспорины 4-го поколения (JO1DE), и/или карбапенемы (JO1DH), и/или другие антибактериальные препараты (JO1XX), и/или антибиотики гликопептидной структуры (JO1XA), и/или другие аминогликозиды (JO1GB), и/или макролиды (JO1FA)) в сочетании или без/с противогрибковыми препаратами системного действия (JO2A) по чувствительности микрофлоры в сочетании с #иммуноглобулином человека нормальным** (JO6BA) в дозе 400 мг/кг/курс (5 дней) в соответствии с клиническими рекомендация по лечению сепсиса у детей [34,36,54,55,66,290,293,309,310]. (УДД 5, УУР С).

Комментарии:

При развитии сепсиса введение ГИБП прекращаются на весь период лечения антибиотиками. Прием ранее назначенных ГК перорально следует продолжить. При нарастании активности CAPS проводится пульс-терапия #метилпреднизолоном** (см. выше) и/или назначаются (повышается доза) ГК для перорального приема (см. лечение CAPS).

- Рекомендуется **прекратить инъекции канакинумаба**/анакинры** на весь период лечения антибиотиками**, продолжить прием ранее назначенных ГК перорально, проведение пульс-терапии #метилпреднизолоном** при повышении активности у пациентов с CAPS с бактериальными осложнениями/сепсисом [4,23]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется возобновление терапии канакинумабом**/анакинрой** не раньше, чем через неделю после полного купирования клинических и лабораторных признаков инфекционного осложнения/сепсиса и окончания антибактериальной терапии всем пациентам с целью поддержания ремиссии CAPS [4,23]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется исследование коагулограммы (ориентировочное исследование системы гемостаза) с определением протромбинового индекса, определением активности антитромбина III в крови; исследованием уровня плазминогена в крови и исследованием уровня фибриногена в крови, определением концентрации Д-димера в крови, исследованием уровня растворимых фибринмономерных комплексов в крови, определением протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме, активированного частичного тромбопластинового времени, определением тромбинового времени в крови, исследованием активности и свойств фактора Виллебранда в крови пациентам с фебрильной лихорадкой/сепсисом/ГФС с целью оценки состояния системы гемостаза [35–37,135,136]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: для сепсиса и ГФС характерны гиперкоагуляция с последующим развитием гипокоагуляции (синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, ДВС).

- Рекомендуется проведение **тромбоэластографии** пациентам с фебрильной лихорадкой/сепсисом/ГФС/признаками тромбоза и гипокоагуляции с целью определения тактики антикоагулянтной терапии [35–37,135,137]. (УДД 4, УУР С)
- Рекомендуется назначение/коррекция терапии антитромботическими средствами (B01A) в том числе препаратами из группы гепарина (B01B), антиагрегантов кроме гепарина (B01AC), антифибринолитических средств (B02A), прямых ингибиторов фактора Ха (B01AF) при развитии коагулопатии, внутрисосудистого диссеминированного свертывания по данным коагулограммы (ориентировочное исследование системы гемостаза) и тромбоэластографии с целью коррекции системы гемостаза [35–37,40,41,137]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется исследование популяций лимфоцитов пациентам, часто болеющим вирусными, гнойными бактериальными инфекциями, в том числе оппортунистическими инфекциями с целью выявления субпопуляционного состава лимфоцитов (основных) [4,23,56]. (УДД 5, УУР С)

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

- Рекомендуется определение ДНК вируса Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) методом ПЦР в периферической и пуповинной крови, количественное исследование, определение ДНК вируса Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) в мазках со слизистой оболочки ротоглотки методом ПЦР, качественное исследование, определение ДНК вируса Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) методом ПЦР качественное исследование в моче пациентам, получающим канакинумаб**/анакинру** в сочетании (или без) с ГК, с клиническими проявлениями герпетической инфекции, пациентам с интерстициальной пневмонией с целью выявления активной герпетической инфекции как инфекционного осложнения, развившегося в условиях лечения иммунодепрессантами и/или ГИБП в сочетании (или без) с ГК [2,4,34,50,66–69,107,211]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) методом ПЦР в периферической и пуповинной крови, количественное исследование, определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) в мазках со слизистой оболочки ротоглотки методом ПЦР, качественное исследование, определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) в моче методом ПЦР качественное исследование пациентам, получающим канакинумаб**/анакинру** в сочетании (или без) с ГК, с клиническими проявлениями герпетической инфекции, пациентам с интерстициальной пневмонией с целью выявления активной герпетической инфекции как инфекционного осложнения, развившегося в условиях лечения иммунодепрессантами и/или ГИБП в сочетании (или без) с ГК [2,4,34,50,66,71–73,107]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется определение ДНК простого герпеса 1 и 2 типов (Herpes simplex virus types 1, 2) методом ПЦР в крови, количественное исследование, определение ДНК простого герпеса 1 и 2 типов (Herpes simplex virus types 1, 2) методом ПЦР в мазках со слизистой оболочки ротоглотки качественное исследование, определение ДНК простого герпеса 1 и 2 типов (Herpes simplex virus types 1, 2) методом ПЦР качественное исследование в моче пациентам, получающим канакинумаб**/анакинру** в сочетании (или без) с ГК, с клиническими проявлениями герпетической инфекции, пациентам с интерстициальной пневмонией с целью выявления активной герпетической инфекции как инфекционного осложнения, развившегося в условиях лечения иммунодепрессантами и/или ГИБП в сочетании (или без) с ГК [2,4,34,50,66,74,76,77,107,266]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется определение антител классов М, G (IgM, IgG) к цитомегаловирусу (Cytomegalovirus) в крови пациентам, получающим канакинумаб**/анакинру** в сочетании (или без) с ГК, с клиническими проявлениями герпетической инфекции, пациентам с интерстициальной пневмонией с целью выявления активной герпетической инфекции как инфекционного осложнения, развившегося в условиях лечения иммунодепрессантами и/или ГИБП в сочетании (или без) с ГК [2,4,34,50,66,71–73,107,202]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу Эпштейна-Барра (Epstein-Barr virus) в крови пациентам, получающим канакинумаб**/анакинру** в сочетании (или без) с ГК, с клиническими проявлениями герпетической инфекции, пациентам с интерстициальной пневмонией с целью выявления активной герпетической инфекции как инфекционного осложнения, развившегося в условиях лечения иммунодепрессантами и/или ГИБП в сочетании (или без) с ГК [2,4,34,50,66–69,107,211]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется определение антител к капсидному антигену (VCA) вируса Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) в крови пациентам, получающим канакинумаб**/анакинру** в сочетании (или без) с ГК, с клиническими проявлениями герпетической инфекции, пациентам с интерстициальной пневмонией с целью выявления активной герпетической инфекции как инфекционного осложнения, развившегося в условиях лечения иммунодепрессантами и/или ГИБП в сочетании (или без) с ГК [2,4,34,50,66–69,107,211]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется определение антител класса G (IgG) к ранним белкам (ЕА) вируса Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) в крови пациентам, получающим канакинумаб**/анакинру** в сочетании (или без) с ГК, с клиническими проявлениями герпетической инфекции, пациентам с интерстициальной пневмонией с целью выявления активной герпетической инфекции как инфекционного осложнения, развившегося в условиях лечения иммунодепрессантами и/или ГИБП в сочетании (или без) с ГК [2,4,34,50,66–69,107,211]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется определение антител к вирусу простого герпеса (Herpes simplex virus) в крови пациентам, получающим канакинумаб**/анакинру** в сочетании (или без) с ГК, с клиническими проявлениями герпетической инфекции, пациентам с интерстициальной пневмонией с целью выявления активной герпетической инфекции как инфекционного осложнения, развившегося в условиях лечения иммунодепрессантами и/или ГИБП в сочетании (или без) с ГК [2,4,34,50,66,74–76,78,82,107,212]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется назначение **#ацикловира**** (J05AB)
 - в дозе 200 мг сутки перорально в 5 приемов (не более 1000 мг/сут) детям в возрасте старше 2 лет или в дозе 5-10 мг/кг/введение внутривенно каждые 8 часов при развитии локальной герпетической инфекции;
 - 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 герпесвирусных инфекций у детей, в том числе имеющих иммунокомпрометированный статус [265,274,311–314]. (УДД 4, УУР С)

Комментарии:

Инъекции канакинумаба**/анакинры** прекращаются на время проведения противовирусной терапии. Прием ранее назначенных ГК 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 при развитии цитомегаловирусной инфекции или

#ганцикловира** (Ю5АВ) в дозе 10 мг/кг/введение внутривенно каждые 12 часов при развитии Эпштейна-Барр вирусной инфекции в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению иммунокомпрометированных детей [81,210,313,315,316]. (УДД 2, УУР В)

- Рекомендуется **временная отмена терапии канакинумабом**/анакинрой**** всем пациентам при развитии инфекции, на время проведения противовирусной терапии вызванной герпес-вирусами [4,23]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется возобновление терапии канакинумабом**/анакинрой** всем пациентам не ранее, чем через 1 неделю после полного купирования клинических и лабораторных признаков инфекции и окончания противовирусной терапии [4,23]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется проведение обследования на наличие/отсутствие туберкулеза (очаговая проба с туберкулином, тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении**, и/или исследование уровня интерферона-гамма на антигены *Mycobacterium tuberculosis complex* в крови, компьютерная томография органов грудной полости) всем пациентам, получающим канакинумаб**/анакинру** в сочетании (или без) с ГК, не реже 2 раз в год [80,185,186]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется отмена терапии канакинумабом**/анакинрой** всем пациентам с выявленной положительной внутрикожной пробой с туберкулином (папула >5 мм) и/или повышением уровня интерферона-гамма и/или поражения легких и/или внутригрудных лимфатических узлов [23,80,185,186]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: прием ранее назначенных ГК перорально следует продолжить.

- Рекомендуется **прием (осмотр, консультация) врача-фтизиатра** первичный всем пациентам с выявленной положительной внутрикожной пробой с туберкулином (папула >5 мм) и/или повышением уровня интерферона-гамма и/или поражения легких и/или внутригрудных лимфатических узлов [23,59,80,185,186]. (УДД 4, УУР С)
- Рекомендуется назначение ГК перорально всем пациентам при развитии обострения CAPS на время проведения специфической противотуберкулезной терапии с целью поддержания ремиссии CAPS [23,80,185,186]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: вопрос о возобновлении терапии канакинумабом решается после окончания специфической химиотерапии и консультации врача-фтизиатра.

- Рекомендуется **продолжение лечения канакинумабом**/анакинрой** и прием ранее назначенных ГК** перорально под контролем врача-ревматолога, общего (клинического) и биохимического общетерапевтического анализов крови пациентам с туберкулезной инфекцией без очага на время проведения специфической противотуберкулезной химиотерапии [23,185,186]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: вопрос о продолжении терапии ГИБП решается в индивидуальном порядке.

- Рекомендуется **возобновление терапии канакинумабом**/анакинрой**** всем пациентам после завершения специфической противотуберкулезной терапии и консультации врача-фтизиатра [23,80,185,186]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: вопрос о продолжении терапии ГИБП решается в индивидуальном порядке.

- Рекомендуется **определение антител к сальмонелле кишечной (*Salmonella enterica*) в крови, определение антител к сальмонелле тифи (*Salmonella typhi*) в крови, определение антител классов М, G (IgM, IgG) к иерсинии псевдотуберкулеза (*Yersinia pseudotuberculosis*) в крови, определение антител к сероварам иерсинии энтероколитика (*Yersinia enterocolitica*) в крови** пациентам с абдоминальным синдромом с целью выявления инфицированности бактериями кишечной группы, развившейся в условиях лечения канакинумабом**/анакинрой** в сочетании (или без) с ГК [80,317–324]. (УДД 5, УУР С)

- 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*), к сальмонелле тифи (*Salmonella typhi*) в крови в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению кишечной инфекции у детей [80,317–324]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: введение канакинумаба**/анакинры** прекращается на весь период лечения антибиотиками. Прием ранее назначенных ГК перорально следует продолжить.

Лечение канакинумабом**/анакинрой** 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 к хламидии трахоматис (*Chlamydia trachomatis*) в крови; определение антител к хламидии пневмонии (*Chlamydophila pneumoniae*) в крови, определение антител классов М, G (IgM, IgG) к микоплазме пневмонии (*Mycoplasma pneumoniae*) в крови, пациентам с интерстициальной пневмонией с целью выявления инфицированности микоплазмами и хламидиями, развившейся в условиях лечения канакинумабом**/анакинрой** в сочетании (или без) с ГК [4,23,319–325]. (УДД 5, УУР С)

- 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 (*Chlamydia Psittaci*), хламидии пневмонии (*Chlamydophila pneumoniae*) в крови всем пациентам, получающим канакинумаб**/анакинру** в сочетании (или без) с ГК, в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению микоплазменной и хламидийной инфекции у детей [4,23]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: введение канакинумаба**/анакинры** прекращается на весь период лечения антибиотиками. Прием ранее назначенных ГК перорально следует продолжить.

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

- Рекомендуется **микробиологическое (культуральное) исследование слизи с миндалин и задней стенки глотки** всем пациентам с целью выявления контаминации носоглотки патогенными или условно патогенными микроорганизмами, развившейся в условиях лечения канакинумабом**/анакинрой** в сочетании (или без) с ГК [4,23,320–324]. (УДД 5, УУР С)

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

При отсутствии клинических проявлений терапия канакинумабом**/анакинрой** в сочетании (или без) с ГК не прекращается.

При наличии воспалительных изменений в носоглотке проводится антибактериальная терапия. инъекции канакинумаба**/анакинры** прекращаются на время проведения противовирусной терапии. Прием ранее назначенных ГК 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** всем пациентам с целью оценки состояния почек [11,13,22,33,50]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется **определение альбумина в моче, определение количества белка в суточной моче** пациентам с клиническими/лабораторными признаками нефротического синдрома и/или почечной недостаточности, и/или длительностью заболевания более 5 лет с целью определения степени поражения почек [11,13,22,33,50]. (УДД 5, УУР С)

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 [11,13,22,33,50]. (УДД 4, УУР С)
- 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 длительностью заболевания более 5 лет, и/или при наличии протеинурии >500 мг в сутки с целью выявления/исключения амилоидоза почек при отсутствии противопоказаний [24]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: противопоказания для проведения биопсии почки включают: тромбоцитопению, коагулопатию, применение препаратов из группы гепарина, зависимость от гемодиализа. Выполнение биопсии почки при наличии противопоказаний связано с высоким риском кровотечения, формирования и инфицирования гематомы.

- Рекомендуется **регистрация электрокардиограммы** всем пациентам с целью контроля состояния функции сердца [11,13,22,45]. (УДД 4, УУР С)

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

- Рекомендуется проведение **холтеровского мониторирования сердечного ритма** пациентам с аритмией, патологическими изменениями по данным электрокардиографии с целью выявления аритмии [214]. (УДД 5, УУР С)

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

- Рекомендуется проведение **суточного мониторингирования артериального давления** пациентам с артериальной гипертензией с целью выявления отклонений артериального давления от нормы и разработки стратегии гипотензивной терапии [213]. (УДД 3, УУР В)

- Рекомендуется проведение **комплексного ультразвукового исследования внутренних органов** (включает ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное), ультразвуковое почек) всем пациентам с целью выявления/исключения патологических изменений [4,11,13,22,23]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: проводится всем пациентам. Включает ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное), ультразвуковое исследование 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 саленная почка, обеднение почечного кровотока, амилоидная сморщенная почка).

- Рекомендуется проведение **эхокардиографии** всем пациентам с целью контроля функции сердца, выявления поражения миокарда, перикарда, эндокарда [2,4]. (УДД 5, УУР С)

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

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

- Рекомендуется проведение **эзофагогастродуоденоскопии** с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения пациентам с диспепсическими явлениями, пациентам, получающим НПВП более 1 мес. и/или ГК, и/или ГИБП, а также при длительности заболевания более 5 лет с целью исключения воспалительных заболеваний верхних отделов ЖКТ, связанных с основным заболеванием и/или с *Helicobacter pylori* и/или с применением НПВП, и/или ГК [45,94,100,101,326,327]. (УДД 4, УУР С)

- Рекомендуется **микробиологическое (культуральное) исследование биоптатов слизистой желудка хеликобактер пилори (*Helicobacter pylori*)** пациентам при наличии воспалительных и/или эрозивных, и/или язвенных изменений по данным эзофагогастродуоденоскопии с целью исключения патологии ЖКТ, связанной с *Helicobacter pylori* [45,94,100,101,326,327]. (УДД 4, УУР С)

- 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 эзофагогастродуоденоскопии в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению воспалительной гастропатии и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у

детей в соответствии с международными рекомендациями [45,94,100,101,326,327]. (УДД 5, УУР С)

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

- Рекомендуется проведение эрадикационной терапии с назначением ингибиторов протонного насоса (A02BC), антибактериальных препаратов системного действия (JO1), висмута трикалия дицитрата** в дозе 8 мг/кг/сут. в 1-2 приема (для пациентов в возрасте от 4 до 8 лет), в течение 4-8 нед., в дозе 120 мг 2 раза/сут. (для пациентов от 8 до 12 лет), в дозе 120 мг 4 раза/сут. или 240 мг 2 раза/сут. (для пациентов старше 12 лет) при воспалительной гастропатии, эрозивных и/или язвенных процессах в желудке, и/или 12-перстной кишке, ассоциированных с *Helicobacter pylori*, в соответствии с клиническими рекомендациями [45,94,100,101,326,327]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется **временная отмена терапии канакинумабом**/анакинрой**** всем пациентам на время проведения эрадикационной терапии [4,23]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: прием ранее назначенных ГК следует продолжить. Возобновление лечения канакинумабом** проводится после окончания эрадикационной терапии.

- Рекомендуется проведение **колоноскопии** с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) пациентам с абдоминальным синдромом с целью выявления/исключения осложнений CAPS и сопутствующих заболеваний кишечника [45,94]. (УДД 4, УУР С)

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 толстой кишки с помощью эндоскопии и патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала толстой кишки** пациентам, у которых выявлены воспалительные и/или эрозивные и/или язвенные изменения в толстом кишечнике по данным колоноскопии с целью выявления/исключения осложнений CAPS и сопутствующих заболеваний кишечника [45,94]. (УДД 4, УУР С)

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 **магнитно-резонансной томографии суставов (один сустав)** с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения пациентам с активным артритом с целью контроля эффективности терапии [23]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение **компьютерной томографии органов грудной полости** всем пациентам с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения не реже 1 раза в 6 мес. с целью исключения пневмонии, туберкулеза [59,107,185,186]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: при лечении канакинумабом** особенно в сочетании с ГК, 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.

- Рекомендуется проведение **бронхоскопии** с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) пациентам при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным компьютерной томографии органов грудной полости с целью оценки состояния слизистой оболочки бронхиального дерева и получения бронхоальвеолярного лаважа для дальнейшего исследования [190,197–201]. (УДД 1, УУР С)
- Рекомендуется **микробиологическое (культуральное) исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости на цисты пневмоцист (*Pneumocystis carinii*)** пациентам с признаками пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной полости с целью подтверждения/исключения пневмоцистной этиологии пневмонии и решения вопроса о проведении этиотропной терапии [159,162–164,166,192–195]. (УДД 4, УУР С)
- Рекомендуется определение **ДНК *Pneumocystis jirovecii* в мокроте, эндотрахеальном аспирате, бронхоальвеолярной лаважной жидкости методом ПЦР, количественное исследование** пациентам с признаками пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной полости с целью подтверждения/исключения пневмоцистной этиологии пневмонии и решения вопроса о проведении этиотропной терапии [159,162–164,166,192–196]. (УДД 4, УУР С)
- Рекомендуется **определение антител класса М, G к *Pneumocystis jirovecii* в крови** пациентам с признаками пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной полости с целью выявления этиологии пневмонии и решения вопроса о проведении этиотропной терапии [159,162–164,166,192–196]. (УДД 4, УУР С)
- Рекомендуется **микробиологическое (культуральное) исследование мокроты на грибы (дрожжевые и мицелильные)** пациентам с признаками пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной полости с целью выявления этиологии пневмонии и решения вопроса о проведении этиотропной терапии [50,54,55,80,158–161,190,191]. (УДД 1, УУР В)
- Рекомендуется **микробиологическое (культуральное) исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости на грибы (дрожжевые и мицелильные)** пациентам с признаками пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной полости с целью выявления этиологии пневмонии и решения вопроса о проведении этиотропной терапии [50,54,55,80,158–161,190,191]. (УДД 1, УУР В)
- Рекомендуется **микробиологическое (культуральное) исследование лаважной жидкости на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы** пациентам с признаками пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной полости с целью

выявления этиологии пневмонии и решения вопроса о проведении этиотропной терапии [50,54,55,80,158–161,190,191]. (УДД 1, УУР В)

- Рекомендуется определение **антител к грибам рода аспергиллы (*Aspergillus spp.*)** в крови пациентам при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным компьютерной томографии органов грудной полости с целью выявления этиологии пневмонии и решения вопроса о проведении этиотропной терапии [50,54,55,80,158–161,190,191]. (УДД 1, УУР В)
- Рекомендуется определение **маннана, галактоманнана в лаважной** жидкости и в крови всем пациентам с признаками пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной полости с целью выявления этиологии пневмонии и решения вопроса о проведении этиотропной терапии [80,190,197–201]. (УДД 1, УУР В)
- Рекомендуется определение **ДНК *Mycoplasma pneumoniae* в бронхоальвеолярной лаважной жидкости методом ПЦР** всем пациентам при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным компьютерной томографии органов грудной полости с целью выявления этиологии пневмонии и решения вопроса о проведении этиотропной терапии [80,190,197–201]. (УДД 1, УУР В)
- Рекомендуется определение **ДНК цитомегаловируса (*Cytomegalovirus*)** в мокроте, бронхоальвеолярной лаважной жидкости **методом ПЦР** всем пациентам при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным компьютерной томографии органов грудной полости с целью выявления этиологии пневмонии и решения вопроса о проведении этиотропной терапии [80,190,197–202]. (УДД 1, УУР В)
- Рекомендуется определение **ДНК *Mycobacterium tuberculosis complex* (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. bovis* BCG)** с дифференциацией вида в мокроте, бронхоальвеолярной лаважной жидкости методом ПЦР пациентам при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным компьютерной томографии органов грудной полости с целью выявления этиологии пневмонии и решения вопроса о проведении этиотропной терапии [80,185,186,190,197–209]. (УДД 1, УУР В)
- Рекомендуется определение **антител классов М, G (IgM, IgG) к цитомегаловирусу (*Cytomegalovirus*)** в крови всем пациентам при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным компьютерной томографии органов грудной полости с целью выявления этиологического фактора пневмонии [80,190,197–201]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется определение **антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу Эпштейна-Барра (*Epstein-Barr virus*)** в крови всем пациентам при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным компьютерной томографии органов грудной полости с целью выявления этиологического фактора пневмонии [80,190,197–201]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется определение антител к капсидному антигену (VCA) вируса Эпштейна-Барр (*Epstein-Barr virus*) в крови всем пациентам при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным компьютерной

томографии органов грудной полости с целью выявления этиологического фактора пневмонии [4,80,190,197–201,211,328]. (УДД 4, УУР С)

- Рекомендуется определение антител класса G (IgG) к ранним белкам (ЕА) вируса Эпштейна-Барр (*Epstein-Barr virus*) в крови всем пациентам при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным компьютерной томографии органов грудной полости с целью выявления этиологического фактора пневмонии и решения вопроса о проведении этиотропной терапии [4,80,190,197–201,211,328]. (УДД 4, УУР С)
- Рекомендуется определение антител к вирусу простого герпеса (*Herpes simplex*) в крови с целью всем пациентам при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным компьютерной томографии органов грудной полости с целью выявления этиологического фактора пневмонии и решения вопроса о проведении этиотропной терапии [4,80,107,190,197–201,212]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется назначение эмпирической антибактериальной терапии: #ко-тримоксазола** (JO1EE) в комбинации с антибактериальными препаратами системного действия (JO1), влияющих на грамположительную, грамотрицательную и анаэробную флору (комбинации пенициллинов, включая комбинации с ингибиторами бета-лактамаз (JO1CR) и/или цефалоспорины 4-го поколения (JO1DE), и/или карбапенемы (JO1DH), и/или другие антибактериальные препараты (JO1X)) в сочетании с противогрибковыми препаратами системного действия (JO2A) до выявления этиологического фактора интерстициальной пневмонии в зависимости от клинической ситуации в соответствии с рекомендациями по лечению пневмонии у иммунокомпрометированных детей [54,55,162,281,293,320–324,329,329]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется назначение ГК внутривенно, #ко-тримоксазола** (JO1EE) в дозе 3,75-5,0 мг/кг/массы тела/введение (15-20 мг/кг/сут.) (по триметоприму) внутривенно каждые 8 часов при развитии среднетяжелой пневмоцистной пневмонии или в дозе 3,75-5,0 мг/кг/массы тела/введение (15-20 мг/кг/сут.) (по триметоприму) внутривенно каждые 6-8 часов при развитии тяжелой пневмоцистной пневмонии в соответствии с международными рекомендациями по лечению иммунокомпрометированных детей [5,281,329,330]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется назначение #вориконазола** в дозе 6 мг/кг/введение внутривенно каждые 12 часов в первые 24 часа и 4 мг/кг начиная со вторых суток в соответствии с международными рекомендациями по лечению иммунокомпрометированных детей при выявлении галактаманна в лаважной жидкости и/или в крови, и/или антител к грибам рода аспергиллы (*Aspergillus spp.*) в крови [281,331]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется назначение флуконазола** внутривенно в дозе 6-12 мг/кг/сут. в соответствии с международными рекомендациями по лечению иммунокомпрометированных детей при выявлении маннана в лаважной жидкости и/или в крови [281,302]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется назначение **антибактериальных препаратов системного действия** (JO1), влияющих на грамположительную, грамотрицательную и анаэробную флору (комбинации пенициллинов, включая комбинации с ингибиторами бета-лактамаз

(JO1CR); цефалоспорины 4 поколения (JO1DE); карбапенемы (JO1DH), другие антибактериальные препараты (JO1X)) в сочетании с противогрибковыми препаратами системного действия (JO2A)) при развитии очаговой или долевой пневмонии, или полисегментарной пневмонии в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению пневмонии у иммунокомпрометированных детей [54,55,162,281,293,320–324,329,329]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется **временная отмена терапии канакинумабом**/анакинрой****, **продолжение приема ранее назначенных ГК** перорально всем пациентам при подозрении/развитии пневмонии [4,23]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется возобновление терапии канакинумабом**/анакинрой** всем пациентам не ранее, чем через 1 неделю после полного купирования пневмонии по данным лабораторных исследований, контрольной компьютерной томографии органов грудной полости с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения [4,23]. (УДД 5, УУР С)

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

- Рекомендуется проведение рентгенографии височно-нижнечелюстного сустава и/или рентгенографии межпозвоночных сочленений, и/или рентгенографии локтевого сустава, и/или рентгенографии лучезапястного сустава, и/или рентгенографии коленного сустава, и/или рентгенографии плечевого сустава, и/или рентгенографии тазобедренного сустава, и/или рентгенографии голеностопного сустава, и/или рентгенографии акромиально-ключичного сочленения, и/или рентгенографии грудинно-ключичного сочленения, и/или рентгенографии кисти и/или рентгенографии стопы в двух проекциях или компьютерной томографии сустава с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения всем пациентам с активным артритом с целью определения степени костно-хрящевой деструкции [97,98]. (УДД 4, УУР С)

Комментарии: проводится не чаще 1 раза в 12 мес.

- Рекомендуется **рентгенденситометрия** всем пациентам, получающим или получавшим ГК, с целью выявления остеопении/остеопороза в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению вторичного остеопороза у детей [215,216]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется назначение **препаратов кальция (A12A) и витамина D и его аналогов (A11CC)** пациентам с остеопенией/остеопорозом в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению вторичного остеопороза у детей [215,216]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется назначение:
 - **#памидроновой кислоты** пациентам <1 года в дозе 0,5 мг/кг в/в каждые 2 месяца, пациентам в возрасте 1-2 лет в дозе 0,25-0,5 мг/кг/сутки в/в в течение 3 дней каждые 3 месяца, пациентам в возрасте 2-3 лет в дозе 0,375-0,75 мг/кг/сут в/в в течение 3 дней каждые 3 месяца, пациентам старше 3 лет в дозе 0,5-1 мг/кг/сут в/в в течение 3 дней каждые 4 месяца (максимальная доза 60 мг/введение)

- или **#алендроновой кислоты**** в дозе 1-2 мг/кг/нед перорально, пациентам с массой тела < 40 кг в дозе 5 мг/сут или 35 мг/нед, пациентам с массой тела > 40 кг в дозе 10 мг/сут или 70 мг/нед (максимальная доза 70 мг/нед),
- или **#золедроновой кислоты**** в дозе 0,0125-0,05 мг/кг/введение в/в каждые 6-12 месяцев (максимальная доза 4 мг)
- или **#ибандроновой кислоты**** в дозе 3 мг/введ в/в 1 раз в 3 месяца или в дозе 150 мг перорально 1 раз в месяц пациентам с остеопорозом с целью лечения остеопороза [215,216,332–334]. (УДД 5, УУР С)

- 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]. (УДД 5, УУР С)

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) или без его применения пациентам с признаками поражения ЦНС не реже 1 раза в год с целью оценки динамики изменений [52]. (УДД 4, УУР С)
- 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**/анакинрой** в сочетании (или без) с ГК с целью оценки эффективности санации ЛОР органов у пациентов, у которых она проведена [74]. (УДД 4, УУР С)
- Рекомендуется **прием (осмотр, консультация) врача-сурдолога** оториноларинголога первичный всем пациентам с целью выявления/исключения тугоухости и оценки степени нарушения слуха [74]. (УДД 4, УУР С)
- Рекомендуется **прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога** первичный с обязательной биомикроскопией глаза всем пациентам с целью выявления патологических изменений [16]. (УДД 4, УУР С)

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 [2,4]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется **прием (осмотр, консультация) врача-фтизиатра** первичный всем пациентам с положительными результатами очаговой пробы с туберкулином и/или внутрикожной пробой с туберкулезным аллергеном, 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 [59]. (УДД 4, УУР С)

- Рекомендуется **прием (осмотр, консультация) врача-детского эндокринолога** первичный пациентам с эндокринологической патологией, в том числе получающим ГК, с целью контроля эффективности терапии [4,23]. (УДД 5, УУР С)
- 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 [335,336]. (УДД 4, УУР С)
- Рекомендуется **прием (осмотр, консультация) врача-травматолога ортопеда** 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 [2,4,11,13,22,23]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется **прием (осмотр, консультация) врача-нефролога** первичный пациентам с поражением почек с целью решения вопроса о проведении терапии [11,17,20,22,24,113]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется **прием (осмотр, консультация) врача-нефролога** повторный пациентам с поражением почек с целью оценки эффективности проведенной терапии [13]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется **прием (осмотр, консультация) врача-невролога** первичный пациентам с неврологической симптоматикой, отставанием в психомоторном развитии, психотическими реакциями с целью решения вопроса о проведении терапии [11,16,22,107]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется **прием (осмотр, консультация) врача-невролога** повторный пациентам с неврологической симптоматикой, отставанием в психомоторном развитии, психотическими реакциями с целью оценки эффективности проведенной терапии [11,16,22,107]. (УДД 5, УУР С)
- 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 и психологической адаптации в социуме [119–121]. (УДД 4, УУР С)
- 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 [337]. (УДД 5, УУР 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.

Контроль эффективности терапии – см. Приложения Г1-Г3

- Рекомендуется **коррекция патогенетической терапии** всем пациентам при развитии неэффективности и/или непереносимости канакинумаба**/анакинры** в условиях ревматологического стационара инициировавшего патогенетическую терапию [2,4,11,13,22,23]. (УДД 5, УУР С)

5.2.1 Онконастороженность у пациентов с криопирин-ассоциированными периодическими синдромами условиях лечения ГИБП в сочетании (или без) ГК

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 и госпитализировать пациента для проведения соответствующего обследования.

- Рекомендуется соблюдение онко-настороженности в связи с возможным развитием онкологических/онко-гематологических/лимфопролиферативных заболеваний на фоне терапии канакинумабом**/анакинрой** на любом этапе лечения [99–103,300,329–331]. (УДД 4, УУР С)
- Рекомендуется немедленная отмена ГИБП и госпитализация пациента при подозрении на онкологическое/онкогематологическое/лимфопролиферативное заболевание с целью проведения соответствующего обследования [99–103,300,329–331]. (УДД 4, УУР С)
- 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 ГИБП, с нетипичным течением болезни с целью исключения онкологических/онкогематологических/лимфопролиферативных заболеваний/ метастатического поражения костного мозга [106,108–111,308,338–340]. (УДД 4, УУР С)
- 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 ГИБП с нетипичным течением болезни с целью исключения онкологических/онкогематологических/лимфопролиферативных

заболеваний/ метастатического поражения лимфатического узла [106,108–111,308,338–340]. (УДД 4, УУР С)

- Рекомендуется проведение **магнитно-резонансной томографии головного мозга с контрастированием, магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости с внутривенным контрастированием, магнитно-резонансной томографии забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием и магнитно-резонансной томографии органов малого таза с внутривенным контрастированием** с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения пациентам, получающим ГИБП с нетипичным течением болезни с целью исключения онкологических/онкогематологических/ лимфопролиферативных заболеваний [106,108–111,308,338–340]. (УДД 4, УУР С)
- Рекомендуется проведение **компьютерной томографии органов грудной полости с внутривенным болюсным контрастированием** с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения пациентам, получающим ГИБП с нетипичным течением болезни с целью исключения метастазов в легких/поражения органов средостения при онкологических/онкогематологических/ лимфопролиферативных заболеваниях [106,108–111,308,338–340]. (УДД 4, УУР С)
- Рекомендуется проведение **магнитно-резонансной томографии костной ткани** (одна область) и магнитно-резонансной томографии суставов (один сустав) с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения с внутривенным контрастированием пациентам, получающим ГИБП, с нетипичным течением болезни с целью исключения онкологических/онкогематологических заболеваний [106,108–111,308,338–340]. (УДД 4, УУР С)
- Рекомендуется проведение **компьютерной томографии кости и компьютерной томографии сустава** с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения пациентам, получающим ГИБП, с очагами деструкции в костях, нетипичных для CAPS с целью исключения онкологических/онкогематологических заболеваний [106,108–111,308,338–340]. (УДД 4, УУР С)
- Рекомендуется проведение **позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией с туморотропными радиофармпрепаратами** (диагностическими радиофармацевтическими средствами (V09)), с контрастированием, при необходимости, **позитронной эмиссионной томографии всего тела с туморотропными радиофармпрепаратами** (диагностическими радиофармацевтическими средствами (V09)) с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения пациентам, получающим иммунодепрессант и/или ГИБП 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 [106,108–110,341]. (УДД 4, УУР С)

- Рекомендуется проведение **сцинтиграфии полипозиционной костей** с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения пациентам, получающим ГИБП, с очагами деструкции в костях, нетипичными для CAPS, с целью исключения злокачественных новообразований/метастатического поражения костей [106,108–110,341]. (УДД 4, УУР С)
- Рекомендуется проведение **трепанобиопсии костей таза** под контролем компьютерной томографии 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 ГИБП, с нетипичным течением болезни с целью исключения гемобластозов/ лимфопролиферативных заболеваний/метастатического поражения костного мозга [106,108–111,308,338–340]. (УДД 4, УУР С)
- Рекомендуется проведение **биопсии кости** с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) с патологоанатомическое исследованием биопсийного (операционного) материала кости пациентам получающим, ГИБП, с очагами деструкции в костях, не типичными для CAPS, с целью исключения злокачественных новообразований/метастатического поражения костей [106,108–111,308,338–340]. (УДД 4, УУР С)
- Рекомендуется **прием (осмотр, консультация) врача-детского онколога** 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 [106,108–111,308,338–340]. (УДД 4, УУР С)

5.3. Контрольное обследование в рамках диспансерного наблюдения в амбулаторно-поликлинических условиях

Жалобы и анамнез см. раздел 2.1.1.

Физикальное обследование см. раздел 2.1.2.

- Рекомендуется диспансерное наблюдение пациентов с CAPS – прием (осмотр, консультация) врача-ревматолога первичный с оценкой эффективности и безопасности терапии не реже 1 раза в год после инициации/коррекции терапии и после достижения ремиссии заболевания [2,4,11,13,22,23]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется диспансерное наблюдение пациентов с CAPS – прием (осмотр, консультация) врача-ревматолога повторный с оценкой эффективности и безопасности терапии не реже 1 раза в месяц после инициации/коррекции терапии и не реже одного раза в 3 мес. после достижения ремиссии заболевания, с оценкой необходимости направления на внеплановую госпитализацию в ревматологическое отделение стационара, инициировавшего терапию канакинумабом**/анакинрой** на любом

этапе лечения при развитии обострения/осложнений, сопутствующих заболеваний, осложнений/побочных эффектов/стойкой непереносимости терапии и направлением на плановую госпитализацию в ревматологическое отделение стационара, инициировавшего терапию канакинумабом**/анакинрой** через 3 и 6 мес. после назначения/коррекции терапии и далее каждые 6 мес. и с проведением дистанционной консультации с врачом-ревматологом стационара, инициировавшего назначение терапии, всем пациентам при развитии любых признаков неэффективности и/или непереносимости терапии) [2,4,11,13,22,23]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: врач-ревматолог оценивает общее состояние пациента, 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**/анакинрой** в сочетании (или без) с ГК; 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 [5,11,22,239,342]. (УДД 5, УУР 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.

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 прием (осмотр, консультация) врача-педиатра всем пациентам с целью обеспечения преемственности терапии и направления на медико-социальную экспертизу [1,2,4]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-педиатра или диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-педиатра участкового пациентам с криопирин-ассоциированными периодическими синдромами при отсутствии врача-ревматолога по месту жительства не реже 1 раза в мес. после инициации/коррекции терапии и не реже одного раза в 3 мес. после достижения ремиссии заболевания с целью организации диспансерного наблюдения, оценки эффективности и безопасности терапии [1,2,4]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: в соответствии с Порядком диспансерного наблюдения за детьми с ревматическими заболеваниями при отсутствии врача-ревматолога по месту жительства пациента, диспансерное наблюдение осуществляется врачом-педиатром участковым,

врачом-педиатром или врачом общей практики (семейным врачом) медицинской организации.

- Рекомендуется **немедленное прекращение введения канакинумаба**/анакинры**** в случае развития аллергической реакции [23,343,344]. (УДД 5, УУР С)

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 средств системного действия и/или ГК при развитии аллергической реакции на введение канакинумаба**/анакинры** [334]. (УДД 4, УУР С)

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

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация, в том числе дистанционная) врача-ревматолога стационара, инициировавшего назначение терапии, при развитии аллергической реакции на прием и/или введение канакинумаба**/анакинры** с целью принятия решения о необходимости коррекции терапии и условиях, в которых следует ее проводить [4,23]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется экстренная госпитализация при развитии аллергической реакции на введение канакинумаба**/анакинры** с целью принятия решения о необходимости коррекции терапии [4,23]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется выполнение **общего (клинического) анализа крови развернутого** (исследование скорости оседания эритроцитов, исследование уровня эритроцитов в крови, исследование уровня лейкоцитов в крови, исследование уровня тромбоцитов в крови, проведение дифференцированного подсчета лейкоцитов (лейкоцитарная формула), исследование уровня общего гемоглобина в крови) всем пациентам не реже 1 раза в 2-4 нед с целью контроля активности заболевания и побочных действий канакинумаба**/анакинры** на костный мозг [11,13,22,23]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется отмена иммунодепрессанта и/или ГИБП, продолжение приема ранее назначенных ГК перорально при снижении числа тромбоцитов $\leq 150 > 100 \times 10^9/\text{л}$, числа нейтрофилов $< 1,5 \geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ по данным общего (клинического) анализа крови развернутого с целью предотвращения развития инфекционных осложнений [4,23]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: прием ранее назначенных ГК перорально следует продолжить. Общий (клинический) анализ крови повторить через неделю.

- Рекомендуется **возобновить лечение канакинумабом**/анакинрой**** в той же дозе всем пациентам после полного восстановления показателей общего (клинического) анализа крови с целью поддержания ремиссии CAPS [4,23]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется назначение **колониестимулирующего фактора #филграстима**** (ЛО3АА) в дозе 5-10 мкг/кг/сутки подкожно в течение 3-5 дней (при необходимости –

дольше) при снижении уровня лейкоцитов с абсолютным числом нейтрофилов $\leq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ в течение 3-5 дней (при необходимости – дольше) с целью нормализации числа лейкоцитов крови [23,288,300,301]. (УДД 4, УУР С)

- Рекомендуется назначение **колониестимулирующего фактора #филграстима**** (ЛО3АА) в дозе 5-10 мкг/кг/сут. подкожно, срочная госпитализация в стационар по месту жительства, назначение антибактериальных препаратов системного действия (J01) внутривенно при развитии фебрильной нейтропении (нейтропения, сопровождающаяся лихорадкой) с абсолютным числом нейтрофилов $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ с целью нормализации числа лейкоцитов крови и предотвращения развития инфекционных осложнений [23,288,300,301]. (УДД 4, УУР С)

Комментарии: Прием ранее назначенных ГК перорально следует продолжить.

- Рекомендуется назначение флуконазола** 3-12 мг/кг/сут., в зависимости от выраженности и длительности сохранения индуцированной нейтропении, перорально пациентам с нейтропенией с целью профилактики грибковых инфекций, развившихся результате лечения иммунодепрессантами и/или ГИБП [23,288,300–302]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется **возобновление терапии канакинумабом**/анакинрой**** в прежней дозе после нормализации показателей общего (клинического) анализа крови и повышения числа нейтрофилов крови $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ с целью предотвращения нарастания активности/поддержания ремиссии заболевания CAPS [23,288,300,301]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется **прием (осмотр, консультация, в том числе дистанционная) врача-ревматолога стационара, инициировавшего назначение терапии**, всем пациентам при повторном эпизоде снижения числа нейтрофилов, развитии фебрильной нейтропении и/или снижения числа тромбоцитов крови по данным общего (клинического) анализа крови с целью решения вопроса о необходимости коррекции терапии и условиях, в которых следует ее проводить [4,23]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется проведение **анализа крови биохимического общетерапевтического** (исследование уровня общего белка в крови, исследование уровня альбумина в крови, исследование уровня общего билирубина в крови, исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови, исследование уровня креатинина в крови, исследование уровня мочевины в крови, исследование уровня глюкозы в крови, исследование уровня калия в крови, исследование уровня натрия в крови, исследование уровня общего кальция в крови; определение активности лактатдегидрогеназы в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности гамма-глутамилтрансферазы в крови, определение активности щелочной фосфатазы в крови, исследование уровня железа сыворотки крови) всем пациентам не реже 1 раза в 2-4 нед. с целью контроля активности заболевания, функции печени, почек, поджелудочной железы, электролитного баланса в условиях проведения патогенетической терапии [11,13,22,23]. (УДД 5, УУР С)

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

- Рекомендуется **временная отмена терапии канакинумабом**/анакинрой****, продолжение приема ранее назначенных ГК перорально всем пациентам 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 [4,23]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется **возобновление терапии канакинумабом**/анакинрой**** всем пациентам после нормализации биохимического(их) показателя(ей) с целью предотвращения нарастания активности/поддержания ремиссии заболевания CAPS [4,23]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется прием (осмотр, консультация, в том числе дистанционная) врача-ревматолога стационара, инициировавшего назначение терапии, при наличии данных о повторных эпизодах повышения биохимического(их) показателя(ей) с целью решения вопроса о необходимости коррекции терапии и условиях, в которых следует ее проводить [4,23]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется **исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови** не реже 1 раза в 3 мес. с целью контроля активности заболевания [11,13,22,27,33,66]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: при нарастании уровня С-реактивного белка в сыворотке крови проводится прием (осмотр, консультация, в том числе дистанционная) врача-ревматолога стационара, инициировавшего назначение терапии.

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

- Рекомендуется **исследование уровня иммуноглобулинов в крови** не реже 1 раз в 3 мес. всем пациентам с целью выявления/исключения иммунодефицитного состояния, развивающегося в условиях лечения канакинумабом**/анакинрой** в сочетании (или без) с ГК [11,13,22,27,33,66]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: снижение уровня иммуноглобулинов крови развивается при вторичном иммунодефицитном состоянии

- Рекомендуется **временная отмена терапии канакинумабом**/анакинрой****, продолжение приема ранее назначенных ГК перорально всем пациентам при снижении иммуноглобулинов крови с целью предотвращения развития инфекционных осложнений [4,23]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется прием (осмотр, консультация, в том числе дистанционная) врача-ревматолога стационара, инициировавшего назначение терапии, при снижении иммуноглобулинов крови с целью решения вопроса о необходимости коррекции терапии и условиях, в которых следует ее проводить [4,23]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: 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 **госпитализация в стационар** всем пациентам со снижением уровня иммуноглобулинов крови для проведения заместительной терапии #иммуноглобулином человека нормальным** [4,23]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется определение антистрептолизина-О в сыворотке крови с целью выявления/исключения инфицированности β гемолитическим стрептококком группы А не реже 1 раза в 3 мес. [4,23]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется проявлять настороженность в отношении возможного развития инфекционных заболеваний у пациентов с CAPS, получающих канакинумаб**/анакинру** в сочетании (или без) с ГК [23,343]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется временная отмена терапии канакинумабом**/анакинрой**, продолжение приема ранее назначенных ГК перорально всем пациентам при появлении признаков инфекционного осложнения [4,23]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется прием (осмотр, консультация, в том числе дистанционная) врача-ревматолога стационара, инициировавшего назначение терапии, всем пациентам при появлении признаков инфекционного осложнения с целью решения вопроса о необходимости коррекции терапии и условиях, в которых следует ее проводить [4,23]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется экстренная госпитализация в стационар при подозрении/развитии пневмонии [5,24]. (УДД 5, УУР С)
Комментарий: 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.
- Рекомендуется временная отмена терапии канакинумабом**/анакинрой**, продолжение приема ранее назначенных ГК перорально всем пациентам при подозрении/развитии пневмонии [4,23]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется прием (осмотр, консультация, в том числе дистанционная) врача-ревматолога стационара, инициировавшего назначение терапии, всем пациентам при подозрении/развитии пневмонии с целью решения вопроса о необходимости коррекции терапии и условиях, в которых следует ее проводить [4,23]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется возобновление канакинумаба**/анакинры** всем пациентам не ранее, чем через 1 неделю после полного купирования пневмонии по данным лабораторных исследований, контрольной компьютерной томографии органов грудной полости с применением анестезиологического пособия (включая ранее послеоперационное ведение) или без его применения и окончания антибактериальной терапии [4,23]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется назначение #ацикловира** (Ю5АВ) в дозе 200 мг перорально 5 раз в сутки детям в возрасте старше 2 лет (не более 1000 мг/сут.) в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению герпесвирусных инфекций у детей, в том числе имеющих иммунокомпрометированный статус, при развитии локальной герпетической инфекции [274,281,312,314]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется временная отмена терапии канакинумабом**/анакинрой**, продолжение приема ранее назначенных ГК перорально при развитии инфекции, вызванной герпес-вирусами [4,23]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется госпитализация в стационар всем пациентам при генерализации герпетической инфекции/подозрении на развитие цитомегаловирусной/Эпштейна-Барр вирусной инфекции [4,23]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: проводится прием (осмотр, консультация, в том числе дистанционная) врача-ревматолога стационара, инициировавшего назначение терапии, с целью решения вопроса о дальнейшем ведении пациента.

- Рекомендуется возобновление терапии канакинумабом**/анакинрой** всем пациентам не ранее, чем через 1 неделю после полного купирования клинических и лабораторных признаков инфекции и окончания противовирусной терапии [4,23]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется проведение контроля эффективности канакинумаба**/анакинры** всем пациентам с целью своевременного решения вопроса о «переключении» на ГИБП с другим механизмом действия с целью достижения ремиссии заболевания, предотвращения развития осложнений болезни и прогрессирования инвалидизации пациента [343]. (УДД 4, УУР С)

Комментарии: контроль эффективности противовоспалительных и противоревматических препаратов проводится не реже 1 раза в мес., особое внимание уделяется развитию вторичной неэффективности. Вторичная неэффективность ГИБП проявляется «ускользанием» эффекта и нарастанием активности заболевания на любом этапе лечения. При развитии вторичной неэффективности проводится срочный прием (осмотр, консультация, в том числе дистанционная) врача-ревматолога стационара, инициировавшего назначение терапии.

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 контроля переносимости канакинумаба**/анакинры** всем пациентам с целью предотвращения развития тяжелых токсических осложнений, своевременной отмены препарата и «переключение» на ГИБП с другим механизмом действия [343]. (УДД 4, УУР С)

Комментарии: непереносимость ГИБП и/или иммунодепрессанта может развиваться на любом этапе лечения. При развитии непереносимости вне зависимости от степени выраженности ГИБП и/или иммунодепрессант отменяется. Прием ранее назначенных ГК перорально следует продолжить

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация, в том числе дистанционная) врача-ревматолога стационара, инициировавшего назначение терапии, всем пациентам при развитии любых признаков неэффективности и/или непереносимости ГИБП с целью решения вопроса о необходимости коррекции терапии и условиях, в которых следует ее проводить [4,23]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется проведение вакцинации детей только в период ремиссии заболевания, при ее сохранении не менее 6 месяцев, по индивидуальному графику, исключая живые вакцины [297]. (УДД 5, УУР С)
- 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) с целью исключения

инфицированности микобактериями туберкулеза на фоне патогенетической терапии [58,59,343]. (УДД 4, УУР С)

- Рекомендуется проведение общего (клинического) анализа мочи всем пациентам не реже 1 раза в мес. с целью контроля состояния функции почек [34]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: появление протеинурии >500 мг в сутки может свидетельствовать о развитии амилоидоза.

- Рекомендуется проведение **регистрации электрокардиограммы** всем пациентам не реже 1 раза в 3 мес. в рамках диспансерного наблюдения с целью контроля за состоянием сердечно-сосудистой системы [4,23]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется проведение ультразвукового исследования органов брюшной полости (комплексное), эхокардиографии, ультразвукового исследования почек всем пациентам не реже 1 раза в 6 мес. в рамках диспансерного наблюдения с целью контроля активности болезни и нежелательных явлений патогенетической терапии [4,23]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется **прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога первичный** пациентам с патологией ЛОР-органов не позднее, чем через 7 дней после выписки из стационара с целью выявления очагов хронической инфекции ЛОР органов и решения вопроса об их санации, а также диагностики острой инфекции ЛОР органов, развившейся в условиях патогенетической терапии [4,23]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется **прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога повторный** по медицинским показаниям, не реже 1 раза в 6 мес. с целью контроля за состоянием ЛОР органов, раннего выявления патологии, ее лечения и профилактики развития инфекционных осложнений в условиях противоревматической терапии [4,23]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется **прием (осмотр, консультация) врача-детского кардиолога первичный** по медицинским показаниям с целью разработки индивидуальной программы терапии на основе рекомендаций врача-детского кардиолога стационара [4,23]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется **прием (осмотр, консультация) врача-детского кардиолога повторный** по медицинским показаниям с целью контроля эффективности индивидуальной программы терапии, разработанной на основе рекомендаций врача - детского кардиолога стационара[4,23]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется **прием (осмотр, консультация) врача-стоматолога детского 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 [4,23]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется **прием (осмотр, консультация) врача-стоматолога детского повторный** по медицинским показаниям с целью раннего выявления патологии ротовой полости, ее лечения, и профилактики развития инфекционных осложнений в условиях противоревматической терапии [4,23]. (УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется **прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный** (с проведением биомикроскопии глаза не позднее чем через 7 дней после выписки из стационара при наличии офтальмологической патологии) с целью разработки индивидуальной программы лечения на основе рекомендаций врача офтальмолога стационара [4,22,23]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется **прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога повторный** (не реже 1 раза в 3 мес.) с обязательной биомикроскопией глаза всем пациентам с офтальмологической патологией по индивидуальным показаниям с целью контроля эффективности лечения и при необходимости его коррекции [4,22,23]. (УДД 4, УУР С)
- Рекомендуется **прием (осмотр, консультация) врача-нефролога первичный** не позднее чем через 7 дней после выписки из стационара при наличии поражения почек с целью разработки индивидуальной программы лечения на основе рекомендаций врача-ревматолога и врача-нефролога стационара [11,13,17,20,22,24,113]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется **прием (осмотр, консультация) врача-нефролога повторный** пациентам с поражением почек не реже 1 раза в 3 мес. в рамках диспансерного наблюдения с целью контроля эффективности терапии [11,13,17,20,22,24,113]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется **прием (осмотр, консультация) врача-диетолога первичный** по медицинским показаниям с целью разработки индивидуальной программы диетического питания [4,23]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется **прием (осмотр, консультация) врача-диетолога повторный** по индивидуальным показаниям с целью контроля/коррекции индивидуальной программы диетического питания [4,23]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется **прием (осмотр, консультация) врача-фтизиатра первичный** (при наличии положительной очаговой пробы и/или внутрикожной пробы с туберкулезным аллергеном с туберкулином, и/или с инфильтративными очагами в легких) с целью решения вопроса о проведении химиопрофилактики или противотуберкулезной терапии [59]. (УДД 4, УУР С)

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, в том числе дистанционная) врача-ревматолога стационара**, инициировавшего назначение терапии, пациентам с положительной внутрикожной пробой с туберкулином с целью решения вопроса о возможности продолжения терапии канакинумабом**/анакинрой** [4,23]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется **прием (осмотр, консультация) врача-фтизиатра повторный** пациентам с положительной очаговой пробой с туберкулином и/или внутрикожной пробой с туберкулезным аллергеном, и/или повышенным уровнем интерферона-гамма на антигена Mycobacterium tuberculosis complex в крови, и/или очаговыми, инфильтративными изменениями в легких с целью контроля/коррекции химиопрофилактики или противотуберкулезной химиотерапии[59]. (УДД 4, УУР С)

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** по медицинским показаниям с целью назначения индивидуальной программы, рекомендованной врачом–детским эндокринологом стационара [4,23]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется **прием (осмотр, консультация) врача-детского эндокринолога повторный** по медицинским показаниям с целью контроля/коррекции индивидуальной программы, рекомендованной врачом – детским эндокринологом стационара [4,22,23]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется **прием (осмотр, консультация) врача-травматолога ортопеда первичный** по медицинским показаниям с целью решения вопроса о необходимости ортопедической коррекции [4,23]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется **прием (осмотр, консультация) врача-травматолога ортопеда повторный** по медицинским показаниям с целью контроля эффективности/коррекции ортопедической коррекции [4,23]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется **прием (тестирование, консультация) медицинского психолога первичный** по медицинским показаниям с целью разработки программы психологической реабилитации для пациента и его родителей [119–121]. (УДД 4, УУР С)
- Рекомендуется **прием (тестирование, консультация) медицинского психолога повторный** по медицинским показаниям после завершения программы психологической реабилитации с целью оценки ее эффективности [119–121]. (УДД 4, УУР С)
- Рекомендуется **плановая госпитализация** в ревматологическое отделение стационара, инициировавшего назначение ГИБП всем пациентам с целью контроля эффективности и безопасности терапии [4,23]. (УДД 5, УУР С)

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

- Рекомендуется **прием (осмотр, консультация, в том числе дистанционная) врача-ревматолога стационара, инициировавшего назначение терапии**, всем пациентам с развитием нежелательных явлений терапии/инфекционных осложнений/непереносимости канакинумаба**/анакинры** с целью решения вопроса о коррекции терапии и условиях, в которых ее проводить [4,23]. (УДД 5, УУР С)
- Рекомендуется **внеплановая госпитализация** по показаниям в ревматологическое отделение стационара, инициировавшего назначение ГИБП с целью обследования и коррекции терапии на любом этапе лечения при развитии обострения/осложнений CAPS, сопутствующих заболеваний, осложнений/побочных эффектов/стойкой непереносимости канакинумаба**/анакинры** [4,23]. (УДД 5, УУР С)

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 канакиумаба**/анакинры** 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.
- Отсутствие признаков активности CAPS.
- Отсутствие клинических и лабораторных признаков ГФС.

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

Показания к проведению пациентам с CAPS противоревматической терапии, в том числе генно-инженерными биологическими препаратами (внутримышечное и подкожное введение лекарственных средств) в медицинской организации (детском ревматологическом отделении в условиях круглосуточного стационара и (или) дневного стационара; процедурном кабинете медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь; процедурном кабинете фельдшерско-акушерского пункта (в случае отсутствия детского ревматологического кабинета):

Невозможность самостоятельного введения генно-инженерных биологических препаратов (внутримышечное и подкожное введение лекарственных средств) в домашних условиях родителями (законными представителями) и (или) самим пациентом в возрасте старше 15 лет, связанная с низкой комплаентностью и отсутствием навыков введения лекарственного средства.

Показания к проведению консультации с медицинской организацией федерального подчинения, в том числе с применением телемедицинских технологий:

назначение и (или) замена генно-инженерных биологических препаратов и (или) селективных иммунодепрессантов в сочетании или без пульс-терапии глюкокортикоидами, и (или) иммунодепрессантов, и (или) высокодозного иммуноглобулина человека нормального пациентам с криопирин-ассоциированными периодическими синдромами высокой/средней степени активности воспалительного процесса, и (или) резистентностью к проводимому лекарственному лечению.

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

1. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 07 октября 2015 г. № 700н (ред. от 09.12.2019 г.) «О номенклатуре специальностей специалистов, имеющих высшее медицинское и фармацевтическое образование», (Зарегистрирован в Министерстве юстиции Российской Федерации 12 ноября 2015 года, регистрационный № 39696).
2. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 2 мая 2023 г. № 206н "Об утверждении Квалификационных требований к медицинским и фармацевтическим работникам с высшим образованием", (Зарегистрирован в Министерстве юстиции Российской Федерации 01 июня 2023 года, регистрационный № 73677).

3. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 25 октября 2012 г. № 441н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи детям по профилю "ревматология" (с изменениями на 21 февраля 2020 г.).
4. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 апреля 2022 года № 274н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с врожденными и (или) наследственными заболеваниями» (Зарегистрировано в Министерстве юстиции Российской Федерации 13 июля 2022 года, регистрационный № 69251).
5. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 23 октября 2019 г. № 878н «Об утверждении Порядка организации медицинской реабилитации детей», (Зарегистрирован в Министерстве юстиции Российской Федерации 23 декабря 2019 г., регистрационный № 56954).
6. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19.03.2021 г. № 231н (ред. от 21.02.2022 г.) «Об утверждении Порядка проведения контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию застрахованным лицам, а также ее финансового обеспечения» (Зарегистрирован в Министерстве юстиции Российской Федерации 13 мая 2021 г. № 63410).
7. Приказ Минздрава России от 28.02.2019 г. № 108н (ред. от 13.12.2022 г.) "Об утверждении Правил обязательного медицинского страхования" (Зарегистрирован в Министерстве юстиции Российской Федерации 17 мая 2019 года № 54643).
8. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13.12.2022 № 789н "О внесении изменений в Правила обязательного медицинского страхования, утвержденные приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28 февраля 2019 г. № 108н". (Зарегистрирован в Министерстве юстиции Российской Федерации 30 декабря 2022 г. № 71905).
9. П. 14.1. Статьи 37. Организация оказания медицинской помощи Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 11.06.2022, с изм. от 13.07.2022) "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" (с изм. и доп., вступ. в силу с 29.06.2022 г.) «В стандарты медицинской помощи детям и клинические рекомендации допускается включение зарегистрированного на территории Российской Федерации лекарственного препарата, применяемого в соответствии с показателями (характеристиками) лекарственного препарата, не указанными в инструкции по его применению, в случае соответствия такого лекарственного препарата требованиям, установленным Правительством Российской Федерации. Перечень заболеваний или состояний (групп заболеваний или состояний), при которых допускается применение лекарственного препарата в соответствии с показателями (характеристиками) лекарственного препарата, не указанными в инструкции по его применению, устанавливается Правительством Российской Федерации.
10. П.15 Статьи 37. Организация оказания медицинской помощи Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 11.06.2022, с изм. от 13.07.2022) "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" (с изм. и доп., вступ. в силу с 29.06.2022 г.) «Назначение и применение лекарственных препаратов, медицинских изделий и специализированных продуктов лечебного питания, не входящих в соответствующий стандарт медицинской помощи или не предусмотренных соответствующей клинической рекомендацией, допускаются в случае наличия медицинских показаний (индивидуальной непереносимости, по жизненным показаниям) по решению врачебной комиссии. Действие данного требования может быть изменено в отношении медицинских организаций частной системы здравоохранения - участников экспериментального правового режима в сфере цифровых инноваций в соответствии с программой экспериментального правового режима в сфере цифровых инноваций, утверждаемой в соответствии с Федеральным законом от 31 июля 2020 года N 258-ФЗ "Об экспериментальных правовых режимах в сфере цифровых инноваций в Российской Федерации».

11. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 16 мая 2022 г. № 1180-р «Перечень заболеваний или состояний (группы заболеваний или состояний), при которых допускается применение лекарственного препарата в соответствии с показаниями (характеристиками) лекарственного препарата, не указанными в инструкции по его применению».
12. Постановление Правительства Российской Федерации от 27 октября 2023 г. № 1799 «Об утверждении требований к зарегистрированному на территории Российской Федерации лекарственному препарату, применяемому в соответствии с показателями (характеристиками) лекарственного препарата, не указанными в инструкции по его применению, включение которого допускается в стандарты медицинской помощи детям и клинические рекомендации».
13. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 23 сентября 2020 г. № 1008н «Об утверждении порядка обеспечения пациентов лечебным питанием» (Зарегистрирован в Министерстве юстиции Российской Федерации 30 сентября 2020 г., регистрационный № 60137).
14. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 14.04.2025 № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи» (Зарегистрирован 28.05.2025 № 82382)

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» [23].

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:

- Постановление Правительства РФ от 05.04.2022 № 588 (ред. 12.03.2024 г.) «О признании лица инвалидом» (в ред. Постановлений Правительства РФ от 23.11.2022 № 2121, 77, от 24.01.2023 № 77, от 10.11.2023 № 1887, от 28.11.2023 № 2003, от 12.04.2024 № 289).
- Приказ Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 26 июля 2024 г. № 374н "Об утверждении классификаций и критериев, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными учреждениями медико-социальной экспертизы"
- Подпункт 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 26 июля 2024 г. № 374н 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) [11,13,22,23].

Начало лечения в первую фазу предотвращают развитие таких органических повреждений как глухота и почечный амилоидоз. У 50-70% пациентов с MWS развивается глухота 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 ингибиторами ИЛ-1 [11,13,22,23,345–347].

Контроль воспаления – купирование основных CAPS-ассоциированных симптомов, нормализация воспалительных маркеров и отсутствие прогрессии органических повреждений. На фоне терапии канакинумабом**/анакинрой** 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%. Нежелательные явления легкой и среднетяжелой степени на фоне терапии развиваются у 66% (распространенные инфекции), у 10% – тяжелые инфекции [2,5].

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 нежелательными явлениями.

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 [5,346,347].

Критерии оценки качества медицинской помощи

Организационно-технические условия оказания медицинской помощи.

Вид медицинской помощи	Первичная помощь/Специализированная медицинская помощь	специализированная медико-санитарная 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	Оценка выполнения (да/нет)
1	Выполнена диагностика, в том числе дифференциальная диагностика, всем пациентам с подозрением на криопирин-ассоциированные периодические синдромы в условиях стационара, оказывающего медицинскую помощь детям с ревматическими заболеваниями	да/нет
2	Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый (исследование скорости оседания эритроцитов, исследование уровня эритроцитов в крови, исследование уровня лейкоцитов в крови, исследование уровня тромбоцитов в крови, проведение дифференцированного подсчета лейкоцитов (лейкоцитарная формула), исследование уровня общего гемоглобина в крови)	да/нет
3	Выполнено исследование коагулограммы (ориентировочное исследование системы гемостаза) с определением протромбинового индекса, определением активности антитромбина III в крови; исследованием уровня плазминогена в крови и исследованием уровня фибриногена в крови, определением концентрации Д-димера в крови, исследованием уровня растворимых фибринмономерных комплексов в крови, определением протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме, активированного частичного тромбопластинового времени, определением тромбинового времени в крови, исследованием активности и свойств фактора Виллебранда в крови	да/нет
4	Выполнена тромбозастиграфия пациентам с признаками васкулита	да/нет
5	Выполнен анализ крови биохимический общетерапевтический (исследование уровня общего белка в крови, исследование уровня альбумина в крови, исследование уровня общего билирубина в крови, исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови, исследование уровня креатинина в крови, исследование уровня мочевины в крови, исследование уровня мочевой кислоты в крови, исследование уровня глюкозы в крови, исследование уровня ферритина в крови, исследование уровня триглицеридов в крови, исследование уровня холестерина в крови, исследование уровня холестерина липопротеинов низкой плотности, исследование уровня натрия в крови, исследование уровня калия в крови, исследование уровня общего кальция в крови, определение активности лактатдегидрогеназы в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности гамма-глутамилтранспептидазы в крови, определение активности щелочной фосфатазы в крови, исследование уровня железа сыворотки крови, определение активности креатинкиназы в крови, определение активности панкреатической амилазы в крови, определение активности липазы в крови)	да/нет
6	Выполнено исследование уровня иммуноглобулинов в крови	да/нет
7	Выполнено определение содержания антител к антигенам ядра клетки и ДНК, определение содержания ревматоидного фактора (РФ) в крови, определение маркеров ANCA-ассоциированных васкулитов: PR3 (с-ANCA), МПО (р-ANCA), определение содержания антицентромерных антител в крови, определение содержания антител к РНК в крови, определение содержания антител к циклическому цитрулиновому пептиду (анти-CCP) в крови (АЦПП); определение содержания антиядерных антител к Sm-антигену, определение содержания антител к Scl-70, исследование уровня С3 фракции комплемента, исследование уровня С4 фракции комплемента	да/нет
8	Выполнено определение антистрептолизина-О в сыворотке крови	да/нет

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
9	Выполнено исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови	да/нет
10	Выполнено определение основных групп по системе АВ0, определение подгруппы и других групп крови меньшего значения А-1, А-2, D, Сс, Е, Kell, Duffy, определение антигена D системы Резус (резус-фактор)	да/нет
11	Выполнены общий (клинический) анализ мочи, определение альбумина в моче, определение количества белка в суточной моче	да/нет
12	Выполнен комплекс исследований функции почек пациентам с клиническими/лабораторными признаками поражения почек	да/нет
13	Выполнен комплекс исследований для диагностики и оценки степени тяжести почечной недостаточности пациентам с клиническими/лабораторными признаками нефротического синдрома/почечной недостаточности	да/нет
14	Выполнено молекулярно-генетическое исследование – комплекс исследований для диагностики криопирин-ассоциированных синдромов	да/нет
15	Выполнено определение антигена HLA-B27 методом проточной цитофлуориметрии	да/нет
16	Выполнено исследование уровня прокальцитонина в крови	да/нет
17	Выполнено исследование популяций лимфоцитов	да/нет
18	Выполнена очаговая проба с туберкулином (реакция Манту, тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении**) и/или исследование уровня интерферона-гамма на антигены <i>Mycobacterium tuberculosis complex</i> в крови	да/нет
19	Выполнено определение антител к сальмонелле кишечной (<i>Salmonella enterica</i>) в крови, определение антител к сальмонелле тифи (<i>Salmonella typhi</i>) в крови, определение антител классов М, G (IgM, IgG) к иерсинии псевдотуберкулеза (<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>) в крови, определение антител к сероварам иерсинии энтероколитика (<i>Yersinia enterocolitica</i>) в крови	да/нет
20	Выполнено определение антител классов А, М, G (IgA, IgM, IgG) к хламидии птичьей (<i>Chlamydia psittaci</i>) в крови; определение антител к хламидии пневмонии (<i>Chlamydophila pneumoniae</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	да/нет
21	Выполнено определение антител классов М, G (IgM, IgG) к шигелле Боуди (<i>Shigella boydii</i>) в крови, определение антител классов М, G (IgM, IgG) к шигелле дизентерии (<i>Shigella dysenteriae</i>) в крови, определение антител классов М, G (IgM, IgG) к шигелле Зонне (<i>Shigella sonnei</i>) в крови, определение антител классов М, G (IgM, IgG) к шигелле Флекснера (<i>Shigella flexneri</i>) в крови	да/нет
22	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 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	да/нет
23	Выполнено определение ДНК вируса Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) методом ПЦР в периферической и пуповинной крови, количественное исследование, определение ДНК вируса Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) в мазках со слизистой оболочки ротоглотки методом ПЦР, качественное исследование, определение ДНК вируса Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) методом ПЦР качественное исследование в моче	да/нет
24	Выполнено определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) методом ПЦР в периферической и пуповинной крови, количественное исследование, определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) в мазках со слизистой оболочки ротоглотки методом ПЦР, качественное исследование, определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) в моче методом ПЦР	да/нет

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
	качественное исследование	
25	Выполнено определение ДНК простого герпеса 1 и 2 типов (Herpes simplex virus types 1, 2) методом ПЦР в крови, количественное исследование, определение ДНК простого герпеса 1 и 2 типов (Herpes simplex virus types 1, 2) методом ПЦР в мазках со слизистой ротоглотки качественное исследование, определение ДНК простого герпеса 1 и 2 типов (Herpes simplex virus types 1, 2) методом ПЦР качественное исследование в моче	да/нет
26	Выполнено определение антител классов М, G (IgM, IgG) к цитомегаловирусу (Cytomegalovirus) в крови	да/нет
27	Выполнено определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу Эпштейна-Барра (Epstein-Barr virus) в крови	да/нет
28	Выполнено определение антител к капсидному антигену (VCA) вируса Эпштейна-Барра (Epstein-Barr virus) в крови	да/нет
29	Выполнено определение антител класса G (IgG) к ранним белкам (ЕА) вируса Эпштейна-Барра (Epstein-Barr virus) в крови	да/нет
30	Выполнено определение антител к вирусу простого герпеса (Herpes simplex virus) в крови	да/нет
31	Выполнено молекулярно-биологическое исследование крови на токсоплазмы (<i>Toxoplasma gondii</i>) пациентам, у которых есть данные о наличии контакта с животными	да/нет
32	Выполнено молекулярно-биологическое исследование крови на вирус гепатита С (Hepatitis C virus) и молекулярно-биологическое исследование крови на вирус гепатита В (Hepatitis B virus) пациентам с клиническими и лабораторными признаками гепатита	да/нет
33	Выполнено определение антител к поверхностному антигену (HBsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) и определение антител к вирусу гепатита С (Hepatitis C virus) в крови пациентам с клиническими и лабораторными признаками гепатита	да/нет
34	Выполнено определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови, определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови пациентам с признаками иммунодефицита	да/нет
35	Выполнено определение антител к лейшмании (<i>Leishmania</i>) в крови пациентам, у которых есть данные о наличии контакта с животными для исключения лейшманиоза	да/нет
36	Выполнено микробиологическое (культуральное) исследование слизи с миндалин и задней стенки глотки на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы	да/нет
37	Выполнено микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность, микробиологическое (культуральное) исследование мочи на аэробные и факультативно-анаэробные условно-патогенные микроорганизмы	да/нет
38	Выполнено исследование уровня кальпротектина в кале	да/нет
39	Выполнено комплексное ультразвуковое исследование (УЗИ) внутренних органов (включает ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное), ультразвуковое исследование почек)	да/нет
40	Выполнена эхокардиография	да/нет
41	Выполнена регистрация электрокардиограммы	да/нет
42	Выполнено ультразвуковое исследование сустава пациентам с активным артритом	да/нет
43	Выполнено проведение рентгенографии височно-нижнечелюстного сустава и/или рентгенографии межпозвоночных сочленений, и/или рентгенографии локтевого сустава, и/или рентгенографии лучезапястного сустава, и/или рентгенографии коленного сустава, и/или рентгенографии плечевого сустава, и/или рентгенографии тазобедренного сустава, и/или рентгенографии голеностопного сустава, и/или рентгенографии акромиально-ключичного сочленения, и/или рентгенографии грудинно-ключичного сочленения, и/или рентгенографии кисти и/или рентгенографии стопы в двух	да/нет

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
	проекциях или компьютерной томографии сустава с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения пациентам с активным артритом	
44	Выполнена магнитно-резонансная томография суставов (один сустав) с контрастированием с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения пациентам с активным артритом	да/нет
45	Выполнено обзорная рентгенография органов брюшной полости всем пациентам с абдоминальным синдромом	да/нет
46	Выполнена эзофагогастродуоденоскопия с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения	да/нет
47	Выполнено микробиологическое (культуральное) исследование биоптатов слизистой желудка хеликобактер пилори (<i>Helicobacter pylori</i>) пациентам при наличии воспалительных и/или эрозивных, и/или язвенных изменений по данным эзофагогастродуоденоскопии	да/нет
48	Выполнено проведение биопсии пищевода с помощью эндоскопии, биопсии желудка с помощью эндоскопии, биопсии двенадцатиперстной кишки с помощью эндоскопии, биопсии тощей кишки с помощью эндоскопии с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения с патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала пищевода, патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала желудка, патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала двенадцатиперстной кишки, патолого-анатомическим исследованием материала тощей кишки пациентам при наличии воспалительных и/или эрозивных, и/или язвенных изменений слизистой оболочки по данным эзофагогастродуоденоскопии	да/нет
49	Выполнена колоноскопия с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение)	да/нет
50	Выполнено биопсия толстой кишки с помощью эндоскопии и патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала толстой кишки пациентам, у которых выявлены воспалительные и/или эрозивные и/или язвенные изменения в толстом кишечнике по данным колоноскопии	да/нет
51	Выполнена магнитно-резонансная томография тонкой кишки с контрастированием (МР-энтерография, гидро-МРТ) с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения пациентам с клиническими признаками воспалительных заболеваний кишечника и/или повышением уровня кальпротектина в кале при отсутствии изменений по данным эзофагогастродуоденоскопии и колоноскопии	да/нет
52	Выполнена тонкокишечная эндоскопия видеокапсульная пациентам с клиническими признаками воспалительных заболеваний кишечника и/или повышением уровня кальпротектина в кале при отсутствии изменений по данным эзофагогастродуоденоскопии и колоноскопии	да/нет
53	Выполнена компьютерная томография органов грудной полости с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения	да/нет
54	Выполнена магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастированием, магнитно-резонансная томография органов брюшной полости с внутривенным контрастированием, магнитно-резонансная томография забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием, магнитно-резонансная томография органов малого таза с внутривенным контрастированием с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения	да/нет
55	Выполнена компьютерная томография головного мозга, компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием, компьютерная томография забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастированием с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения пациентам при наличии противопоказаний к проведению МРТ	да/нет

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
56	Выполнена магнитно-резонансная томография спинного мозга с контрастированием (один отдел) с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения пациентам с симптомами поражения ЦНС	да/нет
57	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 пациентам с симптомами поражения ЦНС	да/нет
58	Выполнена биопсия 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 при отсутствии противопоказаний	да/нет
59	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	да/нет
60	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	да/нет
61	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	да/нет
62	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	да/нет
63	Выполнена сцинтиграфия полипозиционная костей с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения пациентам с очагами деструкции в костях, не типичными для CAPS	да/нет
64	Выполнена позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией с tumorotropными радиофармпрепаратами (диагностическими радиофармацевтическими средствами (V09)) с контрастированием, при необходимости, позитронная эмиссионная томография всего тела с tumorotropными радиофармпрепаратами (диагностическими радиофармацевтическими средствами (V09)) с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения пациентам с выраженной артралгией, миалгией, оссалгией, деструктивными изменениями в костях, инфильтратами в подкожно-жировой клетчатке, очагами в паренхиматозных органах, головном мозге, спинном мозге	да/нет
65	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-детского хирурга первичный всем пациентам с абдоминальной и торакальной симптоматикой	да/нет
66	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача гастроэнтеролога первичный всем пациентам с абдоминальной симптоматикой	да/нет
67	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-детского онколога первичный пациентам, у которых по результатам обследований заподозрено онкологическое или онкогематологическое заболевание	да/нет

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
68	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача акушера-гинеколога первичный всем пациентам женского пола с абдоминальной симптоматикой	да/нет
69	Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-нефролога первичный пациентам с изменениями в анализах мочи и/или с нефротическим синдромом/почечной недостаточностью	да/нет
70	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный пациентам с симптомами поражения ЦНС и периферической нервной системы и пациентам с торакальной симптоматикой	да/нет
71	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	да/нет
72	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-травматолога ортопеда первичный пациентам с острым артритом, объемными и деструктивными изменениями, а также с деформациями в костях, не типичными для CAPS	да/нет
73	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога первичный	да/нет
74	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-сурдолога оториноларинголога первичный	да/нет
75	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный	да/нет
76	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-стоматолога детского первичный	да/нет
77	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-генетика первичный	да/нет
78	Выполнен осмотр (консультация) врача-анестезиолога-реаниматолога первичный пациентам, которым планируются поднаркозные исследования	да/нет
79	Выполнен осмотр (консультация) врача-анестезиолога-реаниматолога первичный пациентам, находящимся в тяжелом состоянии	да/нет
80	Выполнено суточное наблюдение врачом-анестезиологом-реаниматологом всех пациентов, находящихся в критическом состоянии (полиорганная недостаточность, ГФС)	да/нет
81	Выполнен прием (тестирование, консультация) медицинского психолога первичный всем пациентам с возраста 1 года и всем родителям (вне зависимости от возраста ребенка)	да/нет

Таблица 2. Критерии оценки качества диагностики гемофагоцитарного синдрома

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
1	Выполнена диагностика, в том числе дифференциальная диагностика, всем пациентам при подозрении на гемофагоцитарный синдром в условиях стационара, оказывающего медицинскую помощь детям с ревматическими заболеваниями	да/нет
2	Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый (исследование скорости оседания эритроцитов, исследование уровня эритроцитов в крови, исследование уровня лейкоцитов в крови, исследование уровня тромбоцитов в крови, проведение дифференцированного подсчета лейкоцитов (лейкоцитарная формула), исследование уровня общего гемоглобина в крови)	да/нет
3	Выполнено исследование коагулограммы (ориентировочное исследование системы гемостаза) с определением протромбинового индекса, определением активности антитромбина III в крови; исследованием уровня плазминогена в крови и исследованием уровня фибриногена в крови, определением концентрации Д-димера в крови, исследованием уровня растворимых фибринмономерных комплексов в крови, определением протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме, определением активированного частичного тромбопластинового времени, определением тромбинового времени в крови, исследование уровня протейна С в крови, определение активности протейна S в крови, исследованием активности и свойств фактора Виллебранда в крови	да/нет

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
4	Выполнена тромбозастиграфия	да/нет
5	Выполнено исследование уровня гепарина в крови всем пациентам, получающим препараты из группы гепарина	да/нет
6	Выполнен анализа крови биохимический общетерапевтический (исследование уровня общего белка в крови, исследование уровня альбумина в крови, исследование уровня общего билирубина в крови, исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови, исследование уровня креатинина в крови, исследование уровня мочевины в крови, исследование уровня мочевой кислоты в крови, исследование уровня глюкозы в крови, исследование уровня ферритина в крови, исследование уровня триглицеридов в крови, исследование уровня холестерина в крови, исследование уровня натрия в крови, исследование уровня калия в крови, исследование уровня общего кальция в крови, определение активности лактатдегидрогеназы в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности гамма-глутамилтранспептидазы в крови, определение активности щелочной фосфатазы в крови, исследование уровня железа сыворотки крови, определение активности креатинкиназы в крови, определение активности панкреатической амилазы в крови, определение активности липазы в крови)	да/нет
7	Выполнено исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови	да/нет
8	Выполнено 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 на аэробные и факультативно-анаэробные условно-патогенные микроорганизмы, микробиологическое (культуральное) исследование кала на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы с определением чувствительности микроорганизмов к антимикробным химиотерапевтическим препаратам	да/нет
9	Выполнено определение антител классов А, М, G (IgA, IgM, IgG) к хламидии птичьей (<i>Chlamydia psittaci</i>); определение антител к хламидии трахоматис (<i>Chlamydia trachomatis</i>); определение антител к хламидии пневмонии (<i>Chlamydia pneumoniae</i>) в крови; определение антител классов М, G (IgM, IgG) в крови к микоплазме пневмонии (<i>Mycoplasma pneumoniae</i>) в крови	да/нет
10	Выполнено определение ДНК <i>Mycoplasma pneumoniae</i> в бронхоальвеолярной лаважной жидкости методом ПЦР при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным компьютерной томографии органов грудной полости	да/нет
11	Выполнено определение ДНК вируса Эпштейна-Барр (Epstein - Barr virus) методом ПЦР в периферической и пуповинной крови, количественное исследование, определение ДНК вируса Эпштейна-Барр (Epstein - Barr virus) в мазках со слизистой оболочки ротоглотки методом ПЦР, качественное исследование, определение ДНК вируса Эпштейна-Барр (Epstein - Barr virus) методом ПЦР качественное исследование в моче	да/нет
12	Выполнено определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) методом ПЦР в периферической и пуповинной крови, количественное исследование, определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) в мазках со слизистой оболочки ротоглотки методом ПЦР, качественное исследование, определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) в моче методом ПЦР качественное исследование	да/нет
13	Выполнено определение ДНК простого герпеса 1 и 2 типов (Herpes simplex virus types 1, 2) методом ПЦР в крови, количественное исследование, определение ДНК простого герпеса 1 и 2 типов (Herpes simplex virus types 1, 2) методом ПЦР в мазках со слизистой оболочки ротоглотки качественное исследование, определение ДНК простого герпеса 1 и 2 типов (Herpes simplex virus types 1, 2) методом ПЦР качественное исследование в моче	да/нет
14	Выполнено определение антител классов М, G (IgM, IgG) к цитомегаловирусу (Cytomegalovirus) в крови	да/нет
15	Выполнено определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу Эпштейна-Барра (Epstein-Barr virus) в крови	да/нет

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
16	Выполнено определение антител к капсидному антигену (VCA) вируса Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) в крови	да/нет
17	Выполнено определение антител класса G (IgG) к ранним белкам (EA) вируса Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) в крови	да/нет
18	Выполнено определение антител к вирусу простого герпеса (Herpes simplex virus) в крови	да/нет
19	Выполнено микробиологическое (культуральное) исследование лаважной жидкости на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы с применением автоматизированного посева с определением чувствительности микроорганизмов к антимикробным химиотерапевтическим препаратам при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным компьютерной томографии органов грудной полости	да/нет
20	Выполнено определение ДНК вируса Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) в мокроте, бронхоальвеолярной лаважной жидкости методом ПЦР при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным компьютерной томографии органов грудной полости	да/нет
21	Выполнено определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) в мокроте, бронхоальвеолярной лаважной жидкости методом ПЦР при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным компьютерной томографии органов грудной полости	да/нет
22	Выполнено определение ДНК <i>Pneumocystis jirovecii</i> в мокроте, эндотрахеальном аспирате, бронхоальвеолярной лаважной жидкости методом ПЦР, количественное исследование при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным компьютерной томографии органов грудной полости	да/нет
23	Выполнено определение антител класса M, G к <i>Pneumocystis jirovecii</i> в крови при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным компьютерной томографии органов грудной полости	да/нет
24	Выполнено микробиологическое (культуральное) исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости на цисты пневмоцист (<i>Pneumocystis carinii</i>) при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным компьютерной томографии органов грудной полости	да/нет
25	Выполнено микробиологическое (культуральное) исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости на грибы (дрожжевые и мицелиальные) при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным компьютерной томографии органов грудной полости	да/нет
26	Выполнено определение маннанового антигена грибов рода <i>Candida albicans</i> и галактоманнанового антигена грибов рода аспергилл (<i>Aspergillus</i> spp.) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным компьютерной томографии органов грудной полости	да/нет
27	Выполнено определение маннанового антигена грибов рода <i>Candida albicans</i> и галактоманнанового антигена грибов рода аспергилл (<i>Aspergillus</i> spp.) в бронхоальвеолярном лаваже методом иммуноферментного анализа при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным компьютерной томографии органов грудной полости	да/нет
28	Выполнено исследование уровня прокальцитонина в крови	да/нет
29	Выполнены общий (клинический) анализ мочи, определение альбумина в моче, определение количества белка в суточной моче	да/нет
30	Выполнено комплексное ультразвуковое исследование внутренних органов (включает ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное), ультразвуковое исследование почек)	да/нет

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
31	Выполнена эхокардиография	да/нет
32	Выполнена регистрация электрокардиограммы	да/нет
33	Выполнена компьютерная томография органов грудной полости с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения	да/нет
34	Выполнена магнитно-резонансная томография головного мозга с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения пациентам неврологической симптоматикой	да/нет
35	Выполнена магнитно-резонансная томография органов брюшной полости, магнитно-резонансная томография забрюшинного пространства и магнитно-резонансная томография органов малого таза с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения пациентам при развитии полиорганной недостаточности	да/нет
36	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	да/нет
37	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный пациентам с неврологической симптоматикой	да/нет
38	Выполнен осмотр (консультация) врача-анестезиолога-реаниматолога первичный пациентам, которым планируется проведение поднаркозных исследований	да/нет
39	Выполнен осмотр (консультация) врача-анестезиолога-реаниматолога первичный пациентам, находящимся в тяжелом/критическом состоянии	да/нет
40	Выполнено суточное наблюдение врачом-анестезиологом-реаниматологом пациентов, с панцитопенией, моноорганной и полиорганной недостаточностью, поражением ЦНС	да/нет
41	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный пациентам с геморрагическим синдромом	да/нет

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

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
1	Выполнено обследование перед назначением/коррекцией терапии всем пациентам с установленным диагнозом CAPS, активная стадия в условиях стационара, оказывающего помощь детям с ревматическими заболеваниями	да/нет
2	Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый (исследование скорости оседания эритроцитов, исследование уровня эритроцитов в крови, исследование уровня лейкоцитов в крови, исследование уровня тромбоцитов в крови, проведение дифференцированного подсчета лейкоцитов (лейкоцитарная формула), исследование уровня общего гемоглобина в крови)	да/нет
3	Выполнено исследование коагулограммы (ориентировочное исследование системы гемостаза) с определением протромбинового индекса, определением активности антитромбина III в крови; исследованием уровня плазминогена в крови и исследованием уровня фибриногена в крови, определением концентрации Д-димера в крови, исследованием уровня растворимых фибринмономерных комплексов в крови, определением протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме, активированного частичного тромбопластинового времени, определением тромбинового времени в крови, исследованием активности и свойств фактора Виллебранда пациентам с ГФС и/или с признаками васкулита,	да/нет

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
	и/или препараты из группы гепарина	
4	Выполнена тромбозастиграфия пациентам с ГФС и/или с признаками васкулита, и/или получающим препараты из группы гепарина	да/нет
5	Выполнено исследование уровня гепарина в крови пациентам с ГФС и/или с признаками васкулита и/или получающим препараты из группы гепарина	да/нет
6	Выполнен анализ крови биохимический общетерапевтический (исследование уровня общего белка в крови, исследование уровня альбумина в крови, исследование уровня общего билирубина в крови, исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови, исследование уровня креатинина в крови, исследование уровня мочевины в крови, исследование уровня мочевой кислоты в крови, исследование уровня глюкозы в крови, исследование уровня ферритина в крови, исследование уровня триглицеридов в крови, исследование уровня холестерина в крови, исследование уровня калия в крови, исследование уровня натрия в крови, исследование уровня общего кальция в крови; определение активности лактатдегидрогеназы в крови, определение активности креатинкиназы в крови, определение активности аспаратаминотрансферазы в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности аммаглютаминотранспептидазы в крови, определение активности амилазы в крови, определение активности щелочной фосфатазы в крови, исследование уровня железа сыворотки крови)	да/нет
7	Выполнено исследование уровня прокальцитонина в крови всем пациентам с лихорадкой	да/нет
8	Выполнено определение уровня С-реактивного белка в сыворотке крови	да/нет
9	Выполнено определение уровня антистрептолизина-О в сыворотке крови	да/нет
10	Выполнено исследование уровня иммуноглобулинов в крови	да/нет
11	Выполнено исследование популяций лимфоцитов пациентам, часто болеющим вирусными, гнойными бактериальными инфекциями, в том числе оппортунистическими	да/нет
12	Выполнено определение основных групп по системе АВ0, определение подгруппы и других групп крови меньшего значения А-1, А-2, D, Сс, Е, Kell, Duffy, определение антигена D системы Резус (резус-фактор), коагулограммы (ориентировочное исследование системы гемостаза) перед проведением инвазивных исследований (эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия с биопсией, получение цитологического препарата костного мозга путем пункции, цитологическое исследование отпечатков трепанобиоптата костного мозга, биопсия кости)	да/нет
13	Выполнена очаговая проба с туберкулином (реакция Манту, тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении**) и/или исследование уровня интерферона-гамма на антигены <i>Mycobacterium tuberculosis complex</i> в крови	да/нет
14	Выполнено определение антител к сальмонелле кишечной (<i>Salmonella enterica</i>) в крови, определение антител к сальмонелле тифи (<i>Salmonella typhi</i>) в крови, определение антител классов М, G (IgM, IgG) к иерсинии псевдотуберкулеза (<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>) в крови, определение антител к сероварам иерсинии энтероколита (<i>Yersinia enterocolitica</i>) в крови пациентам с абдоминальным синдромом	да/нет
15	Выполнено определение антител классов А, М, G (IgA, IgM, IgG) к хламидии птичьей (<i>Chlamydia psittaci</i>) в крови; определение антител к хламидии пневмонии (<i>Chlamydia pneumoniae</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	да/нет
16	Выполнено определение антител классов М, G (IgM, IgG) к шигелле Боуди (<i>Shigella boydii</i>) в крови, определение антител классов М, G (IgM, IgG) к шигелле дизентерии (<i>Shigella dysenteriae</i>) в крови, определение антител классов М, G (IgM, IgG) к шигелле Зонне (<i>Shigella sonnei</i>) в крови, определение антител классов М, G (IgM, IgG) к шигелле Флекснера (<i>Shigella flexneri</i>) в крови пациентам с абдоминальным синдромом	да/нет
17	Выполнено определение ДНК вируса Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) методом ПЦР в	да/нет

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
	периферической и пуповинной крови, количественное исследование, определение ДНК вируса Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) в мазках со слизистой оболочки ротоглотки методом ПЦР, качественное исследование, определение ДНК вируса Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) методом ПЦР качественное исследование в моче	
18	Выполнено определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) методом ПЦР в периферической и пуповинной крови, количественное исследование, определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) в мазках со слизистой оболочки ротоглотки методом ПЦР, качественное исследование, определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) в моче методом ПЦР качественное исследование	да/нет
19	Выполнено определение ДНК простого герпеса 1 и 2 типов (Herpes simplex virus types 1, 2) методом ПЦР в крови, количественное исследование, определение ДНК простого герпеса 1 и 2 типов (Herpes simplex virus types 1, 2) методом ПЦР в мазках со слизистой оболочки ротоглотки качественное исследование, определение ДНК простого герпеса 1 и 2 типов (Herpes simplex virus types 1, 2) методом ПЦР качественное исследование в моче	да/нет
20	Выполнены общий (клинический) анализ мочи, определение альбумина в моче, определение количества белка в суточной моче	да/нет
21	Выполнен комплекс исследований функции почек пациентам с клиническими/лабораторными признаками поражения почек	да/нет
22	Выполнен комплекс исследований для диагностики и оценки степени тяжести почечной недостаточности пациентам с клиническими/лабораторными признаками нефротического синдрома/почечной недостаточности	да/нет
23	Выполнено микробиологическое (культуральное) исследование слизи с миндалин и с задней стенки глотки на аэробные и факультативно анаэробные микроорганизмы	да/нет
24	Выполнено микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность, микробиологическое (культуральное) исследование мочи на аэробные и факультативно-анаэробные условно-патогенные микроорганизмы пациентам с фебрильной и гектической лихорадкой	да/нет
25	Выполнено микробиологическое (культуральное) исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости на цисты пневмоцист (<i>Pneumocystis carinii</i>) пациентам с признаками пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной полости	да/нет
26	Выполнено определение ДНК <i>Pneumocystis jirovecii</i> в мокроте, эндотрахеальном аспирате, бронхоальвеолярной лаважной жидкости методом ПЦР, количественное исследование пациентам с признаками пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной полости	да/нет
27	Выполнено микробиологическое (культуральное) исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости на грибы (дрожжевые и мицелиальные) пациентам с признаками пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной полости	да/нет
28	Выполнено микробиологическое (культуральное) исследование лаважной жидкости на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы пациентам с признаками пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной полости	да/нет
29	Выполнено определение антител к грибам рода аспергиллы (<i>Aspergillus spp.</i>) в крови пациентам при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным компьютерной томографии органов грудной полости	да/нет
30	Выполнено определение маннана, галактоманнана в лаважной жидкости и в крови пациентам с признаками пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной полости	да/нет
31	Выполнено определение ДНК <i>Mycoplasma pneumoniae</i> в бронхоальвеолярной лаважной жидкости методом ПЦР пациентам при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным компьютерной томографии органов грудной полости	да/нет

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
32	Выполнено определение ДНК цитомегаловируса (<i>Cytomegalovirus</i>) в мокроте, бронхоальвеолярной лаважной жидкости методом ПЦР пациентам при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным компьютерной томографии органов грудной полости	да/нет
33	Выполнено определение ДНК <i>Mycobacterium tuberculosis complex</i> (<i>M. tuberculosis</i> , <i>M. bovis</i> , <i>M. bovis BCG</i>) с дифференциацией вида в мокроте, бронхоальвеолярной лаважной жидкости методом ПЦР пациентам при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным компьютерной томографии органов грудной полости	да/нет
34	Выполнено определение антител классов М, G (IgM, IgG) к цитомегаловирусу (<i>Cytomegalovirus</i>) в крови пациентам при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным компьютерной томографии органов грудной полости	да/нет
35	Выполнено определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу Эпштейна-Барра (<i>Epstein-Barr virus</i>) в крови пациентам при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным компьютерной томографии органов грудной полости	да/нет
36	Выполнено определение антител к капсидному антигену (VCA) вируса Эпштейна-Барра (<i>Epstein-Barr virus</i>) в крови пациентам при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным компьютерной томографии органов грудной полости	да/нет
37	Выполнено определение антител класса G (IgG) к ранним белкам (ЕА) вируса Эпштейна-Барра (<i>Epstein-Barr virus</i>) в крови пациентам при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным компьютерной томографии органов грудной полости	да/нет
38	Выполнено определение антител к вирусу простого герпеса (<i>Herpes simplex</i>) в крови пациентам при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным компьютерной томографии органов грудной полости	да/нет
39	Выполнено исследование уровня кальпротектина в кале пациентам с клиническими проявлениями ВЗК (диарея, боли в животе, кровь/слизь в стуле)	да/нет
40	Выполнено комплексное ультразвуковое исследование внутренних органов (включает ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное), ультразвуковое исследование почек)	да/нет
41	Выполнена эхокардиография	да/нет
42	Выполнена регистрация электрокардиограммы	да/нет
43	Выполнено холтеровское мониторирование сердечного ритма пациентам с аритмией, патологическими изменениями по данным электрокардиографии	да/нет
44	Выполнено суточное мониторирование артериального давления пациентам с артериальной гипертензией	да/нет
45	Выполнено ультразвуковое исследование сустава пациентам с активным артритом	да/нет
46	Выполнена эзофагогастродуоденоскопия с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения пациентам с диспепсическими явлениями, пациентам, получающим НПВП более 1 мес. и/или ГК, и/или ГИБП, а также при длительности заболевания более 5 лет и/или при наличии протеинурии >500 мг в сутки	да/нет
47	Выполнено микробиологическое (культуральное) исследование биоптатов слизистой желудка хеликобактер пилори (<i>Helicobacter pylori</i>) пациентам при наличии воспалительных и/или эрозивных, и/или язвенных изменений по данным эзофагогастродуоденоскопии	да/нет
48	Выполнены биопсия пищевода с помощью эндоскопии, биопсия желудка с помощью эндоскопии, биопсия двенадцатиперстной кишки с помощью эндоскопии, биопсия тощей	да/нет

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
	кишки с помощью эндоскопии с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения с патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала пищевода, патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала желудка, патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала двенадцатиперстной кишки, патолого-анатомическим исследованием материала тощей кишки пациентам при наличии воспалительных и/или эрозивных, и/или язвенных изменений слизистой оболочки по данным эзофагогастродуоденоскопии	
49	Выполнена колоноскопия с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) пациентам с абдоминальным синдромом	да/нет
50	Выполнена биопсия толстой кишки с помощью эндоскопии и патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала толстой кишки пациентам, у которых выявлены воспалительные и/или эрозивные и/или язвенные изменения в толстом кишечнике по данным колоноскопии	да/нет
51	Выполнена биопсия 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 при отсутствии противопоказаний	да/нет
52	Выполнена рентгенография височно-нижнечелюстного сустава и/или рентгенография межпозвоночных сочленений, и/или рентгенография локтевого сустава, и/или рентгенография лучезапястного сустава, и/или рентгенография коленного сустава, и/или рентгенография плечевого сустава, и/или рентгенография тазобедренного сустава, и/или рентгенография голеностопного сустава, и/или рентгенография акромиально-ключичного сочленения, и/или рентгенография грудинно-ключичного сочленения, и/или рентгенография кисти и/или рентгенографии стопы в двух проекциях или компьютерная томография сустава с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения пациентам с активным артритом перед назначением/коррекцией противоревматической терапии	да/нет
53	Выполнена магнитно-резонансная томография суставов (один сустав) с контрастированием с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения пациентам с активным артритом	да/нет
54	Выполнена магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастированием с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения пациентам с неврологической симптоматикой	да/нет
55	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	да/нет
56	Выполнена компьютерная томография органов грудной полости с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения	да/нет
57	Выполнена бронхоскопия с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) пациентам с поражением легких	да/нет
58	Выполнена рентгеноденситометрия пациентам, получающим или получавшим ГК	да/нет
59	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-травматолога ортопеда первичный пациентам с функциональной недостаточностью суставов	да/нет
60	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога первичный	да/нет
61	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-сурдолога оториноларинголога первичный	да/нет

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
62	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-стоматолога детского первичный	да/нет
63	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный с обязательной биомикроскопией глаза	да/нет
64	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-детского кардиолога первичный пациентам с нарушением сердечной деятельности и/или артериальной гипертензией	да/нет
65	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	да/нет
66	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-детского эндокринолога первичный пациентам с эндокринологической патологией	да/нет
67	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный пациентам с неврологической симптоматикой	да/нет
68	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	да/нет
69	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-диетолога первичный всем пациентам с нарушением питания	да/нет
70	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-диетолога повторный всем пациентам с нарушением питания	да/нет
71	Выполнен осмотр (консультация) врача-анестезиолога-реаниматолога первичный пациентам, которым планируется проведение поднаркозных исследований	да/нет
72	Выполнен осмотр (консультация) врача-анестезиолога-реаниматолога первичный пациентам, находящимся в тяжелом/критическом состоянии	да/нет
73	Выполнено суточное наблюдение врачом-анестезиологом-реаниматологом пациентов, находящихся в критическом состоянии (полиорганная недостаточность, ГФС)	да/нет
74	Выполнен прием (тестирование, консультация) медицинского психолога первичный всем пациентам старше 1 года и всем родителям (вне зависимости от возраста ребенка)	да/нет
75	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога повторный	да/нет
76	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-стоматолога детского повторный всем пациентам после санации очагов хронической инфекции ротовой полости	да/нет
77	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога повторный с обязательной биомикроскопией глаза	да/нет
78	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-детского кардиолога повторный пациентам с нарушением сердечной деятельности и/или артериальной гипертензией	да/нет
79	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-детского эндокринолога повторный пациентам с эндокринологической патологий	да/нет
80	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-диетолога повторный всем пациентам с нарушением питания	да/нет
81	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-невролога повторный пациентам с неврологической симптоматикой, психотическими реакциями	да/нет
82	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-нефролога повторный пациентам с нефротическим синдромом, изменениями в биохимическом анализе крови общетерапевтическом, общем (клиническом) анализе мочи, типичными для развития амилоидоза/почечной недостаточности	да/нет

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

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
1	Выполнено назначение патогенетической терапии в условиях ревматологического отделения стационара всем пациентам после проведения диагностики, в том числе дифференциальной диагностики, и установления/подтверждения диагноза CAPS	да/нет
2	Выполнено назначение только НПВП у пациентов с неустановленным диагнозом CAPS на этапе обследования	да/нет
3	Выполнено назначение НПВП с целью купирования лихорадки и болевого синдрома у пациентов с установленным диагнозом CAPS	да/нет
4	Не выполнено назначение ГК перорально и/или внутривенно, и/или генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) до завершения полного лабораторно-инструментального обследования, исключения онкологических и онко-гематологических заболеваний и установления диагноза CAPS	да/нет
5	Выполнена пульс-терапия #метилпреднизолоном** в дозе 10–30 мг/кг/введение внутривенно в течение 3, при необходимости 5 дней подряд с установленным диагнозом CAPS на этапе обследования, при выраженном болевом синдроме и/или опасных для жизни системных проявлениях (стойкая фебрильная или гектическая лихорадка и/или перикардит, и /или плеврит)	да/нет
6	Выполнено назначение #преднизолона** или #метилпреднизолона** перорально в дозе 1 мг/кг в сутки пациентам с установленным диагнозом CAPS на этапе обследования, при выраженном болевом синдроме и/или, опасных для жизни системных проявлениях (стойкая фебрильная или гектическая лихорадка и/или перикардит, и /или плеврит) или пациентам с рефрактерным течением CAPS	да/нет
7	Выполнено назначение ингибитора интерлейкина (ИЛ-1β) канакиумаба** или ингибитора интерлейкина (ИЛ-1α и ИЛ-1β) анакинры** как основного средства патогенетической терапии 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 4 верхних границ нормы на момент обследования или в течение месяца до него	да/нет
8	Выполнено назначение канакиумаба** пациентам старше 2 лет в соответствии с инструкцией по применению лекарственного препарата	да/нет
9	Выполнена поддерживающая терапия канакиумабом** пациентам старше 2 лет в соответствии с инструкцией по применению лекарственного препарата	да/нет
10	Выполнена вторая инъекция канакиумаба пациентам старше 2 лет при не достижении клинического эффекта через 7 дней после первой инъекции канакиумаба** в соответствии с инструкцией по применению лекарственного препарата	да/нет
11	Выполнена поддерживающая терапия канакиумабом пациентам старше 2 лет при достижении клинического эффекта через 7 дней после второй инъекции канакиумаба** в соответствии с инструкцией по применению лекарственного препарата	да/нет
12	Выполнена третья инъекция канакиумаба пациентам старше 4 лет при не достижении клинического эффекта через 7 дней после второй инъекции канакиумаба** в соответствии с инструкцией по применению лекарственного препарата	да/нет
13	Выполнена поддерживающая терапия канакиумабом пациентам старше 4 лет подкожно при достижении полного клинического ответа через 7 дней после третьей инъекции канакиумаба** в соответствии с инструкцией по применению лекарственного препарата	да/нет
14	Выполнено назначение анакинры** пациентам старше 8 месяцев с массой тела ≥ 10 кг в дозе 1-2 мг/кг/сутки подкожно	да/нет

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
15	Выполнена поддерживающая терапия анакинрой пациентам старше 8 месяцев с массой тела ≥ 10 кг 1-2 мг/кг/сутки подкожно при достижении клинического эффекта	да/нет
16	Выполнено повышение дозы анакинры до 3-4 мг/кг/сутки, при необходимости, с последующим увеличением до максимальной дозы 8 мг/кг/сутки подкожно при недостижении клинического эффекта или при CAPS тяжелой степени тяжести (MWS и CINCA/NOMID)	да/нет
17	Выполнена оценка индекса активности аутовоспалительных заболеваний (AIDAI), индекса MWS-DAS	да/нет
18	Выполнена оценка индекса оценки индекса повреждения (ADDI)	да/нет

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

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
1	Выполнено назначение и проведение терапии в условиях стационара, оказывающего медицинскую помощь детям с ревматическими заболеваниями всем пациентам после проведения диагностики, в том числе дифференциальной диагностики, и установления/подтверждения диагноза CAPS с гемофагоцитарным синдромом	да/нет
2	Выполнено назначение таргетной этиотропной терапии антибактериальными препаратами системного действия и/или противогрибковыми препаратами системного действия, и/или противовирусными препаратами системного действия пациентам с известным этиологическим инфекционным фактором	да/нет
3	Выполнено назначение ГК в комбинации с #циклоспорином** и #иммуноглобулином человека нормальным**	да/нет
4	Выполнено проведение пульс-терапии #метилпреднизолоном** в дозе 20–30 мг/кг/введение внутривенно или назначение #дексаметазона** в дозе 10–20 мг/м ² /сут. внутривенно	да/нет
5	Выполнено постепенное снижение дозы внутривенных ГК по после купирования клинических и лабораторных признаков ГФС по следующим схемам: #дексаметазон** с исходной дозы — 10-20 мг/м ² /сут. в течение 1-2 нед., 5-10 мг/м ² /сут. в течение 3-4 нед., 2,5-5 мг/м ² /сут. в течение 5-6 нед., 1,25-2,5 мг/м ² /сут. в течение 7-8 нед.; #метилпреднизолон** с исходной дозы — 20-30 мг/кг/введение в течение 3-5 дней снижение дозы на 25% 1 раз в 2-3 дня	да/нет
6	Выполнено назначение #циклоспорина** в дозе 3-5 мг/кг/сут. внутривенно или перорально	да/нет
7	Выполнено назначение #иммуноглобулина человека нормального** в дозе 1-2 г/кг/курс в течение 2-х дней	да/нет
8	Выполнена оценка эффективности применяемой схемы лечения ГФС в соответствии с критериями достижения ответа на терапию (купирование лихорадки, уменьшение размеров селезенки, повышение числа тромбоцитов крови $\geq 100 \cdot 10^9$ /л, нормализацию уровня фибриногена крови, снижение концентрации ферритина сыворотки крови на 25%) каждые 48 часов	да/нет
9	Выполнено назначение #анакинры** 5-10 мг/кг/сут. внутривенно в 2 введения в течение 3-10 дней, при необходимости дольше при нарастании активности ГФС в первые 48 часов проведения терапии ГК в комбинации с #циклоспорином** и #иммуноглобулином человека нормальным**	да/нет
10	Выполнено дополнительное назначение #руксолитиниба** перорально детям с весом до 10 кг - 2,5 мг х 2 раза/сут.; детям с весом от 10 до 25 кг – 5 мг х 2 раза/сут.; детям с весом > 25 кг - 10 мг х 2 раза/сут. или #тофацитиниба** перорально в дозе 10 мг х 2 раза/сут. при неэффективности комбинации #анакинры** с ГК, #циклоспорином** и #иммуноглобулином человека нормальным**	да/нет

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
11	Выполнено назначение #преднизолона** в дозе 1-2 мг/кг/перорально или #метилпреднизолона** в дозе эквивалентной преднизолону, при неэффективности комбинированной терапии ГФС или реактивации ГФС на фоне снижения/отмены внутривенных ГК	да/нет
12	Выполнено назначение #ацикловира** детям в возрасте < 1 года в дозе 10 мг/кг/введение внутривенно каждые 8 часов; детям в возрасте ≥ 1 года – в дозе 500 мг/м ² внутривенно каждые 8 часов при развитии Herpes zoster	да/нет
13	Выполнено назначение #ацикловира** в дозе 5-10 мг/кг/введение внутривенно каждые 8 часов в течение 7-10 дней при развитии герпетической инфекции, вызванной Herpes simplex virus	да/нет
14	Выполнено назначение #ганцикловира** в дозе 6 мг/кг/введение внутривенно каждые 12 часов в течение 14-21 дня при подтверждении активной цитомегаловирусной инфекции	да/нет
15	Выполнено назначение #ганцикловира** в дозе 10 мг/кг/введение внутривенно каждые 12 часов в течение 14-21 дня при подтверждении активной Эпштейна-Барр вирусной инфекции	да/нет
16	Выполнено назначение в качестве ГИБП первого выбора #ритуксимаба** в сочетании с #циклоспорином**, #иммуноглобулином человека нормальным** и #ко-тримоксазолом** при активной Эпштейна-Барр вирусной инфекции	да/нет
17	Выполнено назначение #ритуксимаба** в комбинации с #ко-тримоксазолом** 5 мг/кг по триметоприму перорально 3 раза в неделю или ежедневно	да/нет
18	Выполнено назначение антитромботических средств в том числе препаратов из группы гепарина или прямых ингибиторов фактора Ха; антиагрегантов, кроме гепарина; антифибринолитических средств, при гиперкоагуляции; развитии коагулопатии	да/нет
19	Выполнено проведение гемотрансфузии при развитии коагулопатии потребления, кровотечения	да/нет
20	Выполнено назначение колониестимулирующего фактора #филграстима** в дозе 5–10 мкг/кг/сут. подкожно в течение 3–5 дней (при необходимости — дольше) при снижении абсолютного числа нейтрофилов ≤1,0х10 ⁹ /л	да/нет
21	Выполнено назначение эмпирической антибактериальной терапии препаратами системного действия, влияющими на грамположительную, грамотрицательную и анаэробную флору, и/или противогрибковыми препаратами системного действия и/или противовирусными препаратами системного действия при развитии сепсиса/инфекционного осложнения до подтверждения этиологического фактора	да/нет
22	Выполнено назначение таргетной терапии по чувствительности микрофлоры антибактериальными препаратами системного действия (комбинации пенициллинов, включая комбинации с ингибиторами бета-лактамаз и/или цефалоспорины 4-го поколения, и/или карбапенемы, и/или другие антибактериальные препараты, и/или антибиотики гликопептидной структуры, и/или другие аминогликозиды в сочетании или без/с с противогрибковыми препаратами системного действия и/или противовирусными препаратами системного действия при подтверждении этиологического фактора сепсиса/инфекционного осложнения	да/нет
23	Выполнено лечение ГФС до достижения неактивной стадии (отсутствие лихорадки, спленомегалии, цитопении (Hb ≥90 г/л, тромбоциты ≥100 · 10 ⁹ /л, нейтрофилы ≥0,5 · 10 ⁹ /л), уровень триглицеридов в крови <3 ммоль/л или <265 мг/дл, ферритина ≤ 500μг/л, нормализации показатели cerebrospinal жидкости (при поражении ЦНС)	да/нет

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

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
1	Выполнена оценка эффективности лечения и безопасности противоревматической терапии всем пациентам с установленным диагнозом CAPS в условиях ревматологического стационара, через 3 мес. после назначения терапии; через 6 мес. после назначения терапии; далее каждые 6 мес.	да/нет
2	Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый (исследование скорости оседания эритроцитов, исследование уровня эритроцитов в крови, исследование уровня лейкоцитов в крови, исследование уровня тромбоцитов в крови, проведение дифференцированного подсчета лейкоцитов (лейкоцитарная формула), исследование уровня общего гемоглобина в крови)	да/нет
3	Выполнено прекращение инъекций канакинумаба**/анакинры** (в течение 7 дней) при снижении числа тромбоцитов $\leq 150 > 100 \times 10^9/\text{л}$, числа нейтрофилов $< 1,5 \geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ в общем (клиническом) анализе крови	да/нет
4	Выполнена отмена инъекций канакинумаба**/анакинры** при снижении абсолютного числа нейтрофилов $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ и/или числа тромбоцитов $< 100 \times 10^9/\text{л}$ в общем (клиническом) анализе крови	да/нет
5	Выполнено назначение колониестимулирующего фактора #филграстима** в дозе 5-10 мкг/кг/сут. подкожно при лейкопении с абсолютным числом нейтрофилов $\leq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ в течение 3-5 дней (при необходимости – дольше)	да/нет
6	Выполнено назначение колониестимулирующего фактора #филграстима** в дозе 5–10 мкг/кг/сут/ подкожно в сочетании с антибактериальными препаратами системного действия (JO1) внутривенно при фебрильной нейтропении (нейтропении, сопровождающаяся лихорадкой) с абсолютным числом нейтрофилов $\leq 1,0 \times 10^9/\text{л}$	да/нет
7	Выполнено продолжение лечения антибактериальными препаратами системного действия (JO1) всем пациентам с фебрильной нейтропенией (нейтропенией, сопровождающейся лихорадкой)	да/нет
8	Выполнено возобновление лечения канакинумабом**/анакинрой** в той же дозе всем пациентам после восстановления числа нейтрофилов $\geq 1,5 \square 10^9/\text{л}$ по данным общего (клинического) анализа крови	да/нет
9	Выполнена коррекция терапии канакинумабом**/анакинрой** всем пациентам при наличии данных о повторных эпизодах снижения числа клеток крови в общем (клиническом) анализе крови	да/нет
10	Выполнено назначение флуконазола** внутривенно 3-12 мг/кг/сут. в зависимости от выраженности и длительности сохранения индуцированной нейтропении пациентам с нейтропенией	да/нет
11	Выполнен анализ крови биохимический общетерапевтический (исследование уровня общего белка в крови, исследование уровня альбумина в крови, исследование уровня общего билирубина в крови, исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови, исследование уровня креатинина в крови, исследование уровня мочевины в крови, исследование уровня глюкозы в крови, исследование уровня ферритина в крови, исследование уровня натрия в крови, исследование уровня калия в крови, исследование уровня общего кальция в крови, определение активности лактатдегидрогеназы в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности гамма-глутамилтрансферазы в крови, определение активности щелочной фосфатазы в крови, исследование уровня железа сыворотки крови)	да/нет
12	Выполнена временная отмена терапии канакинумабом**/анакинрой** всем пациентам при повышении уровня АЛТ, АСТ в сыворотке крови $\geq 1,5$ раза выше верхней границы нормы	да/нет

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
	и/или повышении уровня общего билирубина, свободного (неконъюгированного) и/или связанного (конъюгированного) билирубина, и/или мочевины, и/или креатинина, и/или мочевой кислоты и/или другого (их) биохимического (их) показателя (ей) выше верхней границы нормы	
13	Выполнено возобновление терапии канакинумабом**/анакинрой** всем пациентам в той же дозе после нормализации показателя (ей) биохимического анализа крови общетерапевтического	да/нет
14	Выполнена коррекция терапии канакинумабом**/анакинрой** всем пациентам при наличии данных о повторных эпизодах повышения биохимического(их) показателя(ей)	да/нет
15	Выполнено исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови	да/нет
16	Выполнено исследование уровня иммуноглобулинов в крови	да/нет
17	Выполнено назначение #иммуноглобулина человека нормального** в 400 мг/кг, при недостижении достаточного уровня иммуноглобулинов 500 мг/кг не реже 1 раза в 2-4 нед. до нормализации уровня иммуноглобулинов крови в случае снижения уровня иммуноглобулинов крови	да/нет
18	Выполнено определение антистрептолизина-О в сыворотке крови	да/нет
19	Выполнено исследование уровня прокальцитонина в сыворотке крови пациентам с лихорадкой	да/нет
20	Выполнен комплекс исследований для исключения сепсиса: (общий (клинический) анализ крови развернутый, анализ крови биохимический общетерапевтический, исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке 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 на бактериальные патогены с применением автоматизированного посева, микробиологическое (культуральное) исследование отделяемого из ануса с определением, чувствительности микроорганизмов к антимикробным химиотерапевтическим препаратам, тромбозластография, коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза); компьютерная томография органов грудной полости, ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное), ультразвуковое исследование почек, эхокардиография, магнитно-резонансная томография органов брюшной полости, магнитно-резонансная томография органов малого таза, магнитно-резонансная томография забрюшинного пространства) пациентам с фебрильной, гектической лихорадкой, лейкоцитозом/лейкопенией, тромбоцитопенией, повышением уровня С-реактивного белка в сыворотке крови и прокальцитонина сыворотки крови, несвязанным с активностью CAPS	да/нет
21	Выполнено назначение сначала эмпирической антибактериальной терапии, а в дальнейшем, в зависимости от клинической ситуации, внутривенно антибактериальных препаратов системного действия, влияющих на грамположительную, грамотрицательную и анаэробную флору (комбинации пенициллинов, включая комбинации с ингибиторами бета-лактамаз и/или цефалоспорины 4-го поколения, и/или карбапенемы, и/или другие антибактериальные препараты, и/или антибиотики гликопептидной структуры, и/или другие аминогликозиды, и/или макролиды) в сочетании или без/с противогрибковыми препаратами системного действия по чувствительности микрофлоры в сочетании с #иммуноглобулином человека нормальным** в дозе 400 мг/кг/курс (5 дней) при развитии сепсиса	да/нет
22	Выполнено прекращение инъекции канакинумаба**/анакинры** на весь период лечения антибиотиками, продолжение приема ранее назначенных ГК перорально, проведение пульс-терапии #метилпреднизолоном** при повышении активности у пациентов CAPS с бактериальными осложнениями/сепсисом	да/нет
23	Выполнено возобновление терапии канакинумабом**/анакинрой** не раньше, чем через неделю после полного купирования клинических и лабораторных признаков инфекционного осложнения/сепсиса и окончания антибактериальной терапии	да/нет

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
24	Выполнено исследование коагулограммы (ориентировочное исследование системы гемостаза) с определением протромбинового индекса, определением активности антитромбина III в крови; исследованием уровня плазминогена в крови и исследованием уровня фибриногена в крови, определением концентрации Д-димера в крови, исследованием уровня растворимых фибринмономерных комплексов в крови, определением протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме, активированного частичного тромбопластинового времени, определением тромбинового времени в крови, исследованием активности и свойств фактора Виллебранда в крови пациентам с фебрильной лихорадкой/сепсисом/ГФС	да/нет
25	Выполнена тромбоэластография пациентам с фебрильной лихорадкой/сепсисом/ГФС/признаками тромбоза и гипокоагуляции	да/нет
26	Выполнено назначение/коррекция терапии антитромботическими средствами (B01A) в том числе из группы гепарина (B01B), антиагрегантов кроме гепарина (B01AC), антифибринолитических средств (B02A), прямых ингибиторов фактора Ха (B01AF) при развитии коагулопатии, внутрисосудистого диссеминированного свертывания по данным коагулограммы (ориентировочное исследование системы гемостаза) и тромбоэластографии	да/нет
27	Выполнено исследование популяций лимфоцитов пациентам, часто болеющим вирусными, гнойными бактериальными инфекциями, в том числе оппортунистическими инфекциями	да/нет
28	Выполнено определение ДНК вируса Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) методом ПЦР в периферической и пуповинной крови, количественное исследование, определение ДНК вируса Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) в мазках со слизистой оболочки ротоглотки методом ПЦР, качественное исследование, определение ДНК вируса Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) методом ПЦР качественное исследование в моче пациентам, получающим канакинумаб**/анакинру** в сочетании (или без) с ГК, с клиническими проявлениями герпетической инфекции, пациентам с интерстициальной пневмонией	да/нет
29	Выполнено определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) методом ПЦР в периферической и пуповинной крови, количественное исследование, определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) в мазках со слизистой оболочки ротоглотки методом ПЦР, качественное исследование, определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) в моче методом ПЦР качественное исследование пациентам, получающим канакинумаб**/анакинру** в сочетании (или без) с ГК, с клиническими проявлениями герпетической инфекции, пациентам с интерстициальной пневмонией	да/нет
30	Выполнено определение ДНК простого герпеса 1 и 2 типов (Herpes simplex virus types 1, 2) методом ПЦР в крови, количественное исследование, определение ДНК простого герпеса 1 и 2 типов (Herpes simplex virus types 1, 2) методом ПЦР в мазках со слизистой оболочки ротоглотки качественное исследование, определение ДНК простого герпеса 1 и 2 типов (Herpes simplex virus types 1, 2) методом ПЦР качественное исследование в моче пациентам, получающим канакинумаб**/анакинру** в сочетании (или без) с ГК, с клиническими проявлениями герпетической инфекции, пациентам с интерстициальной пневмонией	да/нет
31	Выполнено определение антител классов М, G (IgM, IgG) к цитомегаловирусу (Cytomegalovirus) в крови пациентам, получающим канакинумаб**/анакинру** в сочетании (или без) с ГК, с клиническими проявлениями герпетической инфекции, пациентам с интерстициальной пневмонией	да/нет
32	Выполнено определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу Эпштейна-Барра (Epstein-Barr virus) в крови пациентам, получающим канакинумаб**/анакинру** в сочетании (или без) с ГК, с клиническими проявлениями герпетической инфекции, пациентам с интерстициальной пневмонией	да/нет
33	Выполнено определение антител к капсидному антигену (VCA) вируса Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) в крови пациентам, получающим канакинумаб**/анакинру** в сочетании (или без) с ГК, с клиническими проявлениями герпетической инфекции, пациентам с интерстициальной пневмонией	да/нет

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
34	Выполнено определение антител класса G (IgG) к ранним белкам (ЕА) вируса Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) в крови пациентам, получающим канакинумаб**/анакинру** в сочетании (или без) с ГК, с клиническими проявлениями герпетической инфекции, пациентам с интерстициальной пневмонией	да/нет
35	Выполнено определение антител к вирусу простого герпеса (Herpes simplex virus) в крови пациентам, получающим канакинумаб**/анакинру** в сочетании (или без) с ГК, с клиническими проявлениями герпетической инфекции, пациентам с интерстициальной пневмонией	да/нет
36	Выполнено назначение #ацикловира** в дозе 200 мг перорально 5 раз в сутки (не более 1000 мг/сут.) детям в возрасте старше 2 лет 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	да/нет
37	Выполнено назначение #ганцикловира** в дозе 6 мг/кг/введение внутривенно каждые 12 часов в течение 14-21 дня при развитии цитомегаловирусной инфекции или #ганцикловира** в дозе 10 мг/кг/введение внутривенно каждые 12 часов в течение 14-21 дня при развитии Эпштейна-Барр вирусной инфекции	да/нет
38	Выполнена временная отмена терапии канакинумабом**/анакинрой** всем пациентам при развитии инфекции, на время проведения противовирусной терапии вызванной герпес-вирусами	да/нет
39	Выполнено возобновление терапии канакинумабом**/анакинрой** всем пациентам не ранее, чем через 1 неделю после полного купирования клинических и лабораторных признаков инфекции и окончания противовирусной терапии	да/нет
40	Выполнено обследование на наличие/отсутствие туберкулеза (очаговая проба с туберкулином, тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении**, исследование уровня интерферона-гамма на антигены <i>Mycobacterium tuberculosis complex</i> в крови, компьютерная томография органов грудной полости) всем пациентам, получающим канакинумаб**/анакинру** в сочетании (или без) с ГК, не реже 2 раз в год	да/нет
41	Выполнена отмена терапии канакинумабом**/анакинрой** всем пациентам с выявленной положительной внутрикожной пробой с туберкулином (папула >5 мм) и/или повышением уровня интерферона-гамма и/или поражения легких и/или внутригрудных лимфатических узлов	да/нет
42	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-фтизиатра первичный всем пациентам с выявленной положительной внутрикожной пробой с туберкулином (папула >5 мм) и/или повышением уровня интерферона-гамма и/или поражения легких и/или внутригрудных лимфатических узлов	да/нет
43	Выполнено назначение ГК перорально всем пациентам при развитии обострения CAPS на время проведения специфической противотуберкулезной терапии	да/нет
44	Выполнено продолжение лечения канакинумабом**/анакинрой** и прием ранее назначенных ГК перорально под контролем врача-ревматолога, общего (клинического) и биохимического общетерапевтического анализов крови пациентам с туберкулезной инфекцией без очага на время проведения специфической противотуберкулезной химиотерапии	да/нет
45	Выполнено возобновление терапии канакинумабом**/анакинрой** всем пациентам после завершения специфической противотуберкулезной терапии и консультации врача-фтизиатра	да/нет
46	Выполнено определение антител к сальмонелле кишечной (<i>Salmonella enterica</i>) в крови, определение антител к сальмонелле тифи (<i>Salmonella typhi</i>) в крови, определение антител классов M, G (IgM, IgG) к иерсинии псевдотуберкулеза (<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>) в крови, определение антител к сероварам иерсинии энтероколита (<i>Yersinia enterocolitica</i>) в крови пациентам с абдоминальным синдромом	да/нет

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
47	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>), к сальмонелле тифи (<i>Salmonella typhi</i>) в крови	да/нет
48	Выполнено определение антител классов А, М, G (IgA, IgM, IgG) к хламидии птичьей (<i>Chlamydia psittaci</i>) в крови; определение антител к хламидии трахоматис (<i>Chlamydia trachomatis</i>) в крови; определение антител к хламидии пневмонии (<i>Chlamydia pneumoniae</i>) в крови, определение антител классов М, G (IgM, IgG) к микоплазме пневмонии (<i>Mycoplasma pneumoniae</i>) в крови, пациентам с интерстициальной пневмонией	да/нет
49	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>Chlamydia Psittaci</i>), хламидии пневмонии (<i>Chlamydia pneumoniae</i>) в крови	да/нет
50	Выполнено микробиологическое (культуральное) исследование слизи с миндалин и задней стенки глотки	да/нет
51	Выполнен общий (клинический) анализ мочи	да/нет
52	Выполнены определение альбумина в моче, определение количества белка в суточной моче пациентам с клиническими/лабораторными признаками нефротического синдрома и/или почечной недостаточности, и/или длительностью заболевания более 5 лет	да/нет
53	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	да/нет
54	Выполнена биопсия 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 длительностью заболевания более 5 лет, и/или при наличии протеинурии >500 мг в сутки при отсутствии противопоказаний	да/нет
55	Выполнена регистрация электрокардиограммы	да/нет
56	Выполнено холтеровское мониторирование сердечного ритма пациентам с аритмиями, патологическими изменениями по данным электрокардиографии	да/нет
57	Выполнено суточное мониторирование артериального давления пациентам с артериальной гипертензией	да/нет
58	Выполнено комплексное ультразвуковое исследование внутренних органов (включает УЗИ органов брюшной полости (комплексное), УЗИ почек)	да/нет
59	Выполнена эхокардиография	да/нет
60	Выполнена эзофагогастродуоденоскопия с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения пациентам с диспепсическими явлениями, пациентам, получающим НПВП более 1 мес. и/или ГК, и/или ГИБП, а также при длительности заболевания более 5 лет	да/нет
61	Выполнено микробиологическое (культуральное) исследование биоптатов слизистой желудка хеликобактер пилори (<i>Helicobacter pylori</i>) пациентам при наличии воспалительных и/или эрозивных, и/или язвенных изменений по данным эзофагогастродуоденоскопии	да/нет
62	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	да/нет

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
	эзофагогастродуоденоскопии по данным эзофагогастродуоденоскопии	
63	Выполнено проведение эрадикационной терапии с назначением ингибиторов протонного насоса, антибактериальных препаратов системного действия, висмута трикалия дицитрата** в дозе 8 мг/кг/сут. в 1-2 приема (для пациентов в возрасте от 4 до 8 лет), в течение 4-8 нед., в дозе 120 мг 2 раза/сут. (для пациентов от 8 до 12 лет), в дозе 120 мг 4 раза/сут. или 240 мг 2 раза/сут. (для пациентов старше 12 лет) при воспалительной гастропатии, эрозивных и/или язвенных процессах в желудке, и/или 12-перстной кишке, ассоциированных с <i>Helicobacter pylori</i>	да/нет
64	Выполнена временная отмена терапии канакинумабом**/анакинрой** всем пациентам на время проведения эрадикационной терапии	да/нет
65	Выполнена колоноскопия с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) пациентам с абдоминальным синдромом	да/нет
66	Выполнена биопсия толстой кишки с помощью эндоскопии и патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала толстой кишки пациентам, у которых выявлены воспалительные и/или эрозивные и/или язвенные изменения в толстом кишечнике	да/нет
67	Выполнена магнитно-резонансная томография суставов (один сустав) с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения пациентам с активным артритом	да/нет
68	Выполнена компьютерная томография органов грудной полости всем пациентам с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения	да/нет
69	Выполнена бронхоскопия с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) пациентам при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным компьютерной томографии органов грудной полости	да/нет
70	Выполнено микробиологическое (культуральное) исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости на цисты пневмоцист (<i>Pneumocystis carinii</i>) пациентам с признаками пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной полости	да/нет
71	Выполнено определение ДНК <i>Pneumocystis jirovecii</i> в мокроте, эндотрахеальном аспирате, бронхоальвеолярной лаважной жидкости методом ПЦР, количественное исследование пациентам с признаками пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной полости	да/нет
72	Выполнено определение антител класса М, G к <i>Pneumocystis jirovecii</i> в крови пациентам с признаками пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной полости	да/нет
73	Выполнено микробиологическое (культуральное) исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости на грибы (дрожжевые и мицелиальные) пациентам с признаками пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной полости	да/нет
74	Выполнено микробиологическое (культуральное) исследование лаважной жидкости на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы пациентам с признаками пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной полости	да/нет
75	Выполнено определение антител к грибам рода аспергиллы (<i>Aspergillus spp.</i>) в крови пациентам при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным компьютерной томографии органов грудной полости	да/нет
76	Выполнено определение маннана, галактоманнана в лаважной жидкости и в крови всем пациентам с признаками пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной полости	да/нет
77	Выполнено определение ДНК <i>Mycoplasma pneumoniae</i> в бронхоальвеолярной лаважной жидкости методом ПЦР всем пациентам при выявлении интерстициальных и/или очаговых,	да/нет

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
	и/или инфильтративных изменений в легких по данным компьютерной томографии органов грудной полости	
78	Выполнено определение ДНК цитомегаловируса (<i>Cytomegalovirus</i>) в мокроте, бронхоальвеолярной лаважной жидкости методом ПЦР всем пациентам при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным компьютерной томографии органов грудной полости	да/нет
79	Выполнено определение ДНК <i>Mycobacterium tuberculosis complex</i> (<i>M. tuberculosis</i> , <i>M. bovis</i> , <i>M. bovis BCG</i>) с дифференциацией вида в мокроте, бронхоальвеолярной лаважной жидкости методом ПЦР пациентам при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным компьютерной томографии органов грудной полости	да/нет
80	Выполнено определение антител классов М, G (IgM, IgG) к цитомегаловирусу (<i>Cytomegalovirus</i>) в крови всем пациентам при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным компьютерной томографии органов грудной полости	да/нет
81	Выполнено определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу Эпштейна-Барра (<i>Epstein-Barr virus</i>) в крови всем пациентам при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным компьютерной томографии органов грудной полости	да/нет
82	Выполнено определение антител к капсидному антигену (VCA) вируса Эпштейна-Барра (<i>Epstein-Barr virus</i>) в крови всем пациентам при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным компьютерной томографии органов грудной полости	да/нет
83	Выполнено определение антител класса G (IgG) к ранним белкам (ЕА) вируса Эпштейна-Барра (<i>Epstein-Barr virus</i>) в крови всем пациентам при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным компьютерной томографии органов грудной полости	да/нет
84	Выполнено определение антител к вирусу простого герпеса (<i>Herpes simplex</i>) в крови всем пациентам при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным компьютерной томографии органов грудной полости	да/нет
85	Выполнено назначение эмпирической антибактериальной терапии: [#] ко-тримоксазола** в комбинации с антибактериальными препаратами системного действия, влияющих на грамположительную, грамотрицательную и анаэробную флору (комбинации пенициллинов, включая комбинации с ингибиторами бета-лактамаз и/или цефалоспорины 4-го поколения, и/или карбапенемы, и/или другие антибактериальные препараты в сочетании с противогрибковыми препаратами системного действия до выявления этиологического фактора интерстициальной пневмонии в зависимости от клинической ситуации	да/нет
86	Выполнено назначение ГК внутривенно, [#] ко-тримоксазола** в дозе 3,75-5,0 мг/кг/массы тела/введение (15-20 мг/кг/сут.) (по триметоприму) внутривенно каждые 8 часов при развитии среднетяжелой пневмоцистной пневмонии или в дозе 3,75-5,0 мг/кг/массы тела/введение (15-20 мг/кг/сут.) (по триметоприму) внутривенно каждые 6-8 часов при развитии тяжелой пневмоцистной пневмонии	да/нет
87	Выполнено назначение [#] вориконазола** в дозе 6 мг/кг/введение внутривенно каждые 12 часов в первые 24 часа и 4 мг/кг начиная со вторых суток в соответствии с международными рекомендациями по лечению иммунокомпрометированных детей при выявлении галактманнана в лаважной жидкости и/или в крови, и/или антител к грибам рода аспергиллы (<i>Aspergillus spp.</i>) в крови	да/нет
88	Выполнено назначение флуконазола** внутривенно в дозе 6-12 мг/кг/сут. в соответствии с международными рекомендациями по лечению иммунокомпрометированных детей при выявлении маннана в лаважной жидкости и/или в крови	да/нет

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
89	Выполнено назначение антибактериальных препаратов системного действия, влияющих на грамположительную, грамотрицательную и анаэробную флору (комбинации пенициллинов, включая комбинации с ингибиторами бета-лактамаз; цефалоспорины 4 поколения; карбапенемы, другие антибактериальные препараты в сочетании с противогрибковыми препаратами системного действия при развитии очаговой или долевой пневмонии, или полисегментарной пневмонии	да/нет
90	Выполнена временная отмена терапии канакинумабом**/анакинрой**, продолжение приема ранее назначенных ГК перорально всем пациентам при подозрении/развитии пневмонии	да/нет
91	Выполнено возобновление терапии канакинумабом**/анакинрой** всем пациентам не ранее, чем через 1 неделю после полного купирования пневмонии по данным лабораторных исследований, контрольной компьютерной томографии органов грудной полости с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения	да/нет
92	Выполнены рентгенография височно-нижнечелюстного сустава и/или рентгенография межпозвоночных сочленений, и/или рентгенография локтевого сустава, и/или рентгенография лучезапястного сустава, и/или рентгенография коленного сустава, и/или рентгенография плечевого сустава, и/или рентгенография тазобедренного сустава, и/или рентгенография голеностопного сустава, и/или рентгенография акромиально-ключичного сочленения, и/или рентгенография грудинно-ключичного сочленения, и/или рентгенография кисти и/или рентгенография стопы в двух проекциях или компьютерная томография сустава с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения всем пациентам с активным артритом	да/нет
93	Выполнена рентгенденситометрия всем пациентам, получающим или получавшим ГК	да/нет
94	Выполнено назначение препаратов кальция и витамина D и его аналогов пациентам с остеопенией/остеопорозом	да/нет
95	Выполнено назначение: #памидроновой кислоты пациентам <1 года в дозе 0,5 мг/кг в/в каждые 2 месяца, пациентам в возрасте 1-2 лет в дозе 0,25-0,5 мг/кг/сутки в/в в течение 3 дней каждые 3 месяца, пациентам в возрасте 2-3 лет в дозе 0,375-0,75 мг/кг/сут в/в в течение 3 дней каждые 3 месяца, пациентам старше 3 лет в дозе 0,5-1 мг/кг/сут в/в в течение 3 дней каждые 4 месяца (максимальная доза 60 мг/введение) или #алендроновой кислоты** в дозе 1-2 мг/кг/нед перорально, пациентам с массой тела < 40 кг в дозе 5 мг/сут или 35 мг/нед, пациентам с массой тела > 40 кг в дозе 10 мг/сут или 70 мг/нед (максимальная доза 70 мг/нед), или #золедроновой кислоты** в дозе 0,0125-0,05 мг/кг/введение в/в каждые 6-12 месяцев (максимальная доза 4 мг) или #ибандроновой кислоты** в дозе 3 мг/введ в/в 1 раз в 3 месяца или в дозе 150 мг перорально 1 раз в месяц пациентам с остеопорозом	да/нет
96	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	да/нет
97	Выполнена магнитно-резонансная томография головного мозга с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения пациентам с признаками поражения ЦНС не реже 1 раза в год	да/нет
98	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога первичный	да/нет
99	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-сурдолога оториноларинголога первичный	да/нет
100	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный с обязательной биомикроскопией глаза	да/нет
101	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-детского кардиолога первичный пациентам с поражением сердца и/или артериальной гипертензией	да/нет
102	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-фтизиатра первичный всем пациентам с положительными результатами очаговой пробы с туберкулином и/или внутрикожной пробой	да/нет

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
	с туберкулезным аллергеном, и/или повышенным уровнем интерферона-гамма на антигены <i>Mycobacterium tuberculosis complex</i> в крови и/или очаговыми, инфильтративными изменениями в легких	
103	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-детского эндокринолога первичный пациентам с эндокринологической патологий	да/нет
104	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-диетолога первичный пациентам с дефицитом массы тела, амиотрофией, остеопенией/остеопорозом, конституциональным ожирением и синдромом Кушинга, стероидным диабетом	да/нет
105	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-травматолога ортопеда первичный пациентам с функциональной недостаточностью суставов, нарушением роста костей в длину, подвывихах, болью в спине	да/нет
106	Выполнена прием (осмотр, консультация) врача-нефролога первичный пациентам с поражением почек	да/нет
107	Выполнена прием (осмотр, консультация) врача-нефролога повторный пациентам с поражением почек	да/нет
108	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный пациентам с неврологической симптоматикой, психотическими реакциями, отставанием в психомоторном развитии,	да/нет
109	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-невролога повторный пациентам с неврологической симптоматикой, психотическими реакциями, отставанием в психомоторном развитии,	да/нет
110	Выполнена оценка 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	да/нет
111	Выполнена коррекция патогенетической терапии всем пациентам при развитии неэффективности и/или непереносимости канакиумаба**/анакинры** в условиях ревматологического стационара инициировавшего патогенетическую терапию	да/нет
112	Выполнена медицинская реабилитация всем пациентам с функциональной недостаточностью после снижения активности заболевания	да/нет
113	Выполнен прием (тестирование, консультация) медицинского психолога первичный всем пациентам старше 1 года и всем родителям вне зависимости от возраста ребенка	да/нет
114	Выполнен прием (тестирование, консультация) медицинского психолога повторный всем пациентам старше 1 года и всем родителям после завершения программы психологической реабилитации	да/нет
115	Выполнен осмотр (консультация) врача-физиотерапевта первичный пациентам с функциональной недостаточностью после снижения активности заболевания	да/нет
116	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача по лечебной физкультуре (ЛФК) первичный пациентам с функциональной недостаточностью после снижения активности заболевания	да/нет
117	Выполнен осмотр (консультация) врача-физиотерапевта повторный всем пациентам с функциональной недостаточностью после окончания программы физиотерапевтических процедур в рамках программы медицинской реабилитации	да/нет
118	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача по лечебной физкультуре повторный всем пациентам с функциональной недостаточностью после окончания программы медицинской реабилитации	да/нет
119	Не выполнена вакцинация живыми и живыми ослабленными вакцинами у пациентов, получающих ГИБП	да/нет

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
120	Выполнена доконтактная профилактика новой коронавирусной инфекции, пациентам в возрасте 12 лет и старше с массой тела не менее 40 кг, до назначения или на любом этапе терапии ГИБП в сочетании или без ГК, путем проведения пассивной иммунизации препаратами противовирусных моноклональных антител	да/нет
121	Выполнена вакцинация вакциной для профилактики пневмококковой инфекции полисахаридной, конъюгированной, адсорбированной**, содержащей капсулярные полисахариды 13 серотипов пневмококка всех пациентов с CAPS, до назначения или на любом этапе терапии ГИБП в сочетании или без ГК (за исключением #ритуксимаба**)	да/нет
122	Выполнено соблюдение онко-настороженности в связи с возможным развитием онкологических/онко-гематологических/лимфопролиферативных заболеваний на фоне терапии канакинумабом**/анакинрой** на любом этапе лечения	да/нет
123	Выполнена немедленная отмена иммунодепрессанта и/или ГИБП и госпитализация пациента при подозрении на развитие онкологического/онкогематологического/лимфопролиферативного заболевания	да/нет
124	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), патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов пациентам, получающим иммунодепрессант и/или ГИБП, с нетипичным течением болезни	да/нет
125	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 с выраженным увеличением размеров периферических и/или внутригрудных, и/или внутрибрюшных лимфатических узлов, получающим иммунодепрессант и/или ГИБП с нетипичным течением болезни	да/нет
126	Выполнена магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастированием, магнитно-резонансная томография органов брюшной полости с внутривенным контрастированием, магнитно-резонансная томография забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием и магнитно-резонансная томография органов малого таза с внутривенным контрастированием с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения пациентам, получающим иммунодепрессант и/или ГИБП, с нетипичным течением болезни	да/нет
127	Выполнена компьютерная томография органов грудной полости с внутривенным болюсным контрастированием с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения пациентам, получающим иммунодепрессант и/или ГИБП с нетипичным течением болезни	да/нет
128	Выполнена магнитно-резонансная томография костной ткани (одна область) и магнитно-резонансная томография суставов (один сустав) с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения с внутривенным контрастированием пациентам, получающим иммунодепрессант и/или ГИБП, с нетипичным течением болезни	да/нет
129	Выполнена компьютерная томография кости и компьютерная томография сустава с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения пациентам, получающим иммунодепрессант и/или ГИБП, с очагами деструкции в костях, нетипичными для CAPS	да/нет
130	Выполнена позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией с туморотропными радиофармпрепаратами (диагностическими радиофармацевтическими средствами), с контрастированием, при необходимости, позитронная эмиссионная томография всего тела с туморотропными радиофармпрепаратами (диагностическими радиофармацевтическими средствами) с применением анестезиологического пособия	да/нет

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
	(включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения пациентам, получающим иммунодепрессант и/или ГИБП, с выраженной артралгией, миалгией, оссалгией, деструктивными изменениями в костях, инфильтратами в подкожно-жировой клетчатке, очагами в паренхиматозных органах, головном мозге, спинном мозге	
131	Выполнена сцинтиграфия полипозиционная костей с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения пациентам, получающим иммунодепрессант и/или ГИБП, с очагами деструкции в костях, нетипичными для CAPS	да/нет
132	Выполнена трепанобиопсия костей таза под контролем компьютерной томографии 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 иммунодепрессант и/или ГИБП с нетипичным течением болезни	да/нет
133	Выполнена биопсия кости с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) с патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала костной ткани пациентам, получающим иммунодепрессант и/или ГИБП, с очагами деструкции в костях, не типичными для CAPS	да/нет
134	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-детского онколога первичный пациентам, у которых по результатам обследования заподозрено/выявлено онкологическое/онко-гематологическое/лимфопролиферативное заболевание, либо метастатическое поражение	да/нет

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

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
1	Выполнено диспансерное наблюдение пациентов с CAPS – прием (осмотр, консультация) врача-ревматолога первичный с оценкой эффективности и безопасности терапии не реже 1 раза в год после инициации/коррекции терапии и после достижения ремиссии заболевания	да/нет
2	Выполнено диспансерное наблюдение пациентов с CAPS – прием (осмотр, консультация) врача-ревматолога повторный с оценкой эффективности и безопасности терапии не реже 1 раза в месяц после инициации/коррекции терапии и не реже одного раза в 3 мес. после достижения ремиссии заболевания, с оценкой необходимости направления на внеплановую госпитализацию в ревматологическое отделение стационара, инициировавшего терапию канакинумабом**/анакинрой** на любом этапе лечения при развитии обострения/осложнений, сопутствующих заболеваний, осложнений/побочных эффектов/стойкой непереносимости терапии и направлением на плановую госпитализацию в ревматологическое отделение стационара, инициировавшего терапию канакинумабом**/анакинрой** через 3 и 6 мес. после назначения/коррекции терапии и далее каждые 6 мес. и с проведением дистанционной консультации с врачом–ревматологом стационара, инициировавшего назначение терапии, всем пациентам при развитии любых признаков неэффективности и/или непереносимости терапии)	да/нет
3	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	да/нет
4	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-педиатра	да/нет
5	Выполнен диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-педиатра или диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-педиатра участкового пациентам с криопирин-ассоциированными периодическими синдромами при отсутствии врача-ревматолога по месту	да/нет

	жительства не реже 1 раза в мес. после инициации/коррекции терапии и не реже одного раза в 3 мес. после достижения ремиссии заболевания	
6	Выполнено немедленное прекращение введения канакинумаба**/анакинры** в случае развития аллергической реакции	да/нет
7	Выполнено назначение антигистаминных средств системного действия и/или ГК при развитии аллергической реакции на введение канакинумаба**/анакинры**	да/нет
8	Выполнена прием (осмотр, консультация, в том числе дистанционная) врача-ревматолога стационара, инициировавшего назначение терапии, при развитии аллергической реакции на прием и/или введение канакинумаба**/анакинры**	да/нет
9	Выполнена экстренная госпитализация при развитии аллергической реакции на введение канакинумаба**/анакинры**	да/нет
10	Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый (исследование скорости оседания эритроцитов, исследование уровня эритроцитов в крови, исследование уровня лейкоцитов в крови, исследование уровня тромбоцитов в крови, проведение дифференцированного подсчета лейкоцитов (лейкоцитарная формула), исследование уровня общего гемоглобина в крови) не реже 1 раза в 2–4 нед	да/нет
11	Выполнена отмена иммунодепрессанта и/или ГИБП, продолжение приема ранее назначенных ГК перорально при снижении числа тромбоцитов $\leq 150 \times 10^9/\text{л}$, числа нейтрофилов $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$ по данным общего (клинического) анализа крови развернутого	да/нет
12	Выполнено возобновление лечения канакинумабом**/анакинрой** в той же дозе всем пациентам после полного восстановления показателей общего (клинического) анализа крови	да/нет
13	Выполнена отмена канакинумаба при снижении абсолютного числа нейтрофилов $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ и/или числа тромбоцитов $< 100 \times 10^9/\text{л}$	да/нет
14	Выполнено 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 $\leq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ в течение 3-5 дней (при необходимости – дольше)	да/нет
15	Выполнено назначение колониестимулирующего фактора #филграстима** в дозе 5-10 мкг/кг/сут. подкожно, срочная госпитализация в стационар по месту жительства, назначение антибактериальных препаратов системного действия внутривенно при развитии фебрильной нейтропении (нейтропения, сопровождающаяся лихорадкой) с абсолютным числом нейтрофилов $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$	да/нет
16	Выполнено назначение флуконазола** 3-12 мг/кг/сут., в зависимости от выраженности и длительности сохранения индуцированной нейтропении, перорально пациентам с нейтропенией	да/нет
17	Выполнено возобновление терапии канакинумабом**/анакинрой** в прежней дозе после нормализации показателей общего (клинического) анализа крови и повышения числа нейтрофилов крови $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$	да/нет
18	Выполнен прием (осмотр, консультация, в том числе дистанционная) врача-ревматолога стационара, инициировавшего назначение терапии, всем пациентам при повторном эпизоде снижения числа нейтрофилов, развитии фебрильной нейтропении и/или снижения числа тромбоцитов крови по данным общего (клинического) анализа крови	да/нет
19	Выполнен анализ крови биохимический общетерапевтический (исследование уровня общего белка в крови, исследование уровня альбумина в крови, исследование уровня общего билирубина в крови, исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови, исследование уровня креатинина в крови, исследование уровня мочевины в крови, исследование уровня глюкозы в крови, исследование уровня калия в крови, исследование уровня натрия в крови, исследование уровня общего кальция в крови; определение активности лактатдегидрогеназы в крови, определение активности аспаратаминотрансферазы в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности гамма-глутамилтрансферазы в крови, определение активности щелочной фосфатазы в крови, исследование уровня железа сыворотки крови) всем пациентам не реже 1 раза в 2-4 нед	да/нет

20	Выполнена временная отмена терапии канакинумабом**/анакинрой**, продолжение приема ранее назначенных ГК перорально всем пациентам 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	да/нет
21	Выполнено возобновление терапии канакинумабом**/анакинрой** всем пациентам после нормализации биохимического(их) показателя(ей)	да/нет
22	Выполнен прием (осмотр, консультация, в том числе дистанционная) врача-ревматолога стационара, инициировавшего назначение терапии, при наличии данных о повторных эпизодах повышения биохимического(их) показателя(ей)	да/нет
23	Выполнено исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови не реже 1 раза в 3 мес.	да/нет
24	Выполнено исследование уровня иммуноглобулинов в крови не реже 1 раз в 3 мес.	да/нет
25	Выполнена временная отмена терапии канакинумабом**/анакинрой**, продолжение приема ранее назначенных ГК перорально всем пациентам при снижении иммуноглобулинов крови	да/нет
26	Выполнен прием (осмотр, консультация, в том числе дистанционная) врача-ревматолога стационара, инициировавшего назначение терапии, при снижении иммуноглобулинов крови	да/нет
27	Выполнена госпитализация в стационар всем пациентам со снижением уровня иммуноглобулинов крови	да/нет
28	Выполнено определение антистрептолизина-О в сыворотке крови с целью выявления/исключения инфицированности β гемолитическим стрептококком группы А не реже 1 раза в 3 мес.	да/нет
29	Выполнена временная отмена терапии канакинумабом**/анакинрой**, продолжен прием ранее назначенных ГК перорально всем пациентам при появлении признаков инфекционного осложнения	да/нет
30	Выполнена прием (осмотр, консультация, в том числе дистанционная) врача-ревматолога стационара, инициировавшего назначение терапии, всем пациентам при появлении признаков инфекционного осложнения	да/нет
31	Выполнена экстренная госпитализация в стационар при подозрении/развитии пневмонии	да/нет
32	Выполнена временная отмена терапии канакинумабом**/анакинрой**, продолжение приема ранее назначенных ГК перорально всем пациентам при подозрении/развитии пневмонии	да/нет
33	Выполнено возобновление канакинумаба**/анакинры** всем пациентам не ранее, чем через 1 неделю после полного купирования пневмонии по данным лабораторных исследований, контрольной компьютерной томографии органов грудной полости с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения и окончания антибактериальной терапии	да/нет
34	Выполнено назначение [#] ацикловира** (JO5AB) в дозе 200 мг перорально 5 раз в сутки детям в возрасте старше 2 лет (не более 1000 мг/сут.) в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению герпесвирусных инфекций у детей, в том числе имеющих иммунокомпрометированный статус, при развитии локальной герпетической инфекции	да/нет
35	Выполнена временная отмена терапии канакинумабом**/анакинрой**, продолжение приема ранее назначенных ГК перорально при развитии инфекции, вызванной герпес-вирусами	да/нет
36	Выполнена госпитализация в стационар всем пациентам при генерализации герпетической инфекции/подозрении на развитие цитомегаловирусной/Эпштейна-Барр вирусной инфекции	да/нет
37	Выполнено возобновление терапии канакинумабом**/анакинрой** всем пациентам не ранее, чем через 1 неделю после полного купирования клинических и лабораторных признаков инфекции и окончания противовирусной терапии	да/нет
38	Выполнено проведение контроля эффективности канакинумаба**/анакинры**	да/нет
39	Выполнено проведение контроля переносимости канакинумаба**/анакинры**	да/нет
40	Выполнен прием (осмотр, консультация, в том числе дистанционная) врача-ревматолога стационара, инициировавшего назначение терапии, всем пациентам при развитии любых	да/нет

	признаков неэффективности и/или непереносимости ГИБП	
41	Выполнено проведение вакцинации детей только в период ремиссии заболевания, при ее сохранении не менее 6 месяцев, по индивидуальному графику, исключая живые вакцины	да/нет
42	Выполнено 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)	да/нет
43	Выполнен общий (клинический) анализ мочи не реже 1 раза в мес.	да/нет
44	Выполнена регистрация электрокардиограммы не реже 1 раз в 3 мес.	да/нет
45	Выполнены проведение ультразвукового исследования органов брюшной полости (комплексное), эхокардиографии, ультразвукового исследования почек всем пациентам не реже 1 раза в 6 мес.	да/нет
46	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога первичный пациентам с патологией ЛОР-органов не позднее, чем через 7 дней после выписки из стационара	да/нет
47	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога повторный по медицинским показаниям, не реже 1 раза в 6 мес.	да/нет
48	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-детского кардиолога первичный по медицинским показаниям	да/нет
49	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-детского кардиолога повторный по медицинским показаниям	да/нет
50	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-стоматолога детского первичный всем пациентам в течение 1 мес. после выписки из стационара	да/нет
51	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-стоматолога детского повторный по медицинским показаниям	да/нет
52	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный с проведением биомикроскопии глаза не позднее чем через 7 дней после выписки из стационара при наличии офтальмологической патологии)	да/нет
53	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога повторный (не реже 1 раза в 3 мес.) с обязательной биомикроскопией глаза всем пациентам с офтальмологической патологией по индивидуальным показаниям .	да/нет
54	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-нефролога первичный не позднее чем через 7 дней после выписки из стационара при наличии поражения почек	да/нет
55	Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-нефролога повторный пациентам с поражением почек не реже 1 раза в 3 мес.	да/нет
56	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-диетолога первичный по медицинским показаниям	да/нет
57	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-диетолога повторный по индивидуальным показаниям	да/нет
58	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-фтизиатра первичный (при наличии положительной очаговой пробы и/или внутрикожной пробы с туберкулезным аллергеном с туберкулином, и/или с инфильтративными очагами в легких)	да/нет
59	Выполнен прием (осмотр, консультация, в том числе дистанционная) врача-ревматолога стационара, инициировавшего назначение терапии, пациентам с положительной внутрикожной пробой с туберкулином	да/нет
60	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-фтизиатра повторный пациентам с положительной очаговой пробой с туберкулином и/или внутрикожной пробой с туберкулезным аллергеном, и/или повышенным уровнем интерферона-гамма на антигены <i>Mycobacterium tuberculosis complex</i> в крови, и/или очаговыми, инфильтративными изменениями в легких	да/нет
61	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-детского эндокринолога первичный по медицинским показаниям	да/нет

62	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-детского эндокринолога повторный по медицинским показаниям	да/нет
63	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-травматолога ортопеда первичный по медицинским показаниям	да/нет
64	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача— травматолога ортопеда повторный по медицинским показаниям	да/нет
65	Выполнен прием (тестирование, консультация) медицинского психолога первичный по медицинским показаниям	да/нет
66	Выполнен прием (тестирование, консультация) медицинского психолога повторный по медицинским показаниям	да/нет
67	Выполнена плановая госпитализация в ревматологическое отделение стационара, инициировавшего назначение ГИБП	да/нет
68	Выполнено внеплановая госпитализация по показаниям в ревматологическое отделение стационара, инициировавшего назначение ГИБП с целью обследования и коррекции терапии на любом этапе лечения при развитии обострения/осложнений CAPS, сопутствующих заболеваний, осложнений/побочных эффектов/стойкой непереносимости канакинумаба**/анакинры**	да/нет
69	Выполнен прием (осмотр, консультация, в том числе дистанционная) врача-ревматолога стационара, инициировавшего назначение терапии, всем пациентам с развитием нежелательных явлений терапии/инфекционных осложнений/непереносимости канакинумаба**/анакинры**	да/нет

Список литературы

- 1 Navallas M, Inarejos Clemente EJ, Iglesias E, et al. Autoinflammatory diseases in childhood, part 2: polygenic syndromes. *Pediatr Radiol*. 2020;50:431–44. doi: 10.1007/s00247-019-04544-9
- 2 Hashkes PJ, Laxer RM, Simon A, editors. *Textbook of Autoinflammation*. Cham: Springer International Publishing 2019.
- 3 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
- 4 Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, et al. *Textbook of pediatric rheumatology*. 8th ed. Philadelphia: : Elsevier, Inc 2020.
- 5 Efthimiou P, SpringerLink (Online service). *Auto-Inflammatory Syndromes Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. 2019.
- 6 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
- 7 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. doi: 10.3389/fimmu.2013.00351
- 8 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
- 9 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
- 10 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
- 11 Terreri MTRA, Bernardo WM, Len CA, et al. Guidelines for the management and treatment of periodic fever syndromes. *Rev Bras Reumatol Engl Ed*. 2016;56:44–51. doi: 10.1016/j.rbre.2015.08.020
- 12 Kümmerle-Deschner JB, Tyrrell PN, Reess F, et al. Risk factors for severe Muckle-Wells syndrome: MWS Disease Severity Risk Factors. *Arthritis Rheum*. 2010;62:3783–91. doi: 10.1002/art.27696
- 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 Кузьмина НН, Салугина СО, Федоров ЕС. Аутовоспалительные заболевания и синдромы у детей. Москва: : ИМА-ПРЕСС 2012.
- 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*. 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. Brief Report: AA Amyloidosis Complicating the Hereditary Periodic Fever Syndromes: AA Amyloidosis and HPFS. *Arthritis Rheum.* 2013;65:1116–21. doi: 10.1002/art.37827
- 20 Vinceneux P, Pouchot J. De la maladie périodique à l'amylose. *Presse Médicale.* 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 Баранов АА, Алексеева ЕИ, editors. Ревматические болезни у детей. Москва: : ПедиатрЪ 2016.
- 24 Рамеев ВВ, Козловская ЛВ, Саркисова ИА. Амилоидоз: вопросы диагностики и лечения. *Клиницист* 2006;:35–41.
- 25 Sag E, Bilginer Y, Ozen S. Autoinflammatory Diseases with Periodic Fevers. *Curr Rheumatol Rep.* 2017;19:41. doi: 10.1007/s11926-017-0670-8
- 26 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
- 27 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
- 28 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
- 29 Georgin-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
- 30 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
- 31 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
- 32 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
- 33 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
- 34 Soon GS, Laxer RM. Approach to recurrent fever in childhood. *Can Fam Physician Med Fam Can* 2017;63:756–62.
- 35 Тепаев РФ. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания у детей. Диагностика и лечение. *Педиатрическая Фармакология* 2010;7:27–31.
- 36 Ören 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
- 37 Rajagopal R, Thachil J, Monagle P. Disseminated intravascular coagulation in paediatrics. *Arch Dis Child.* 2017;102:187–93. doi: 10.1136/archdischild-2016-311053
- 38 Rigante D, Leone A, Marrocco R, et al. Long-term response after 6-year treatment with anakinra and onset of focal bone erosion in neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID/CINCA). *Rheumatol Int.* 2011;31:1661–4. doi: 10.1007/s00296-010-1787-5

- 39 Yuan WH, Liu HC, Zeng LK, Liu XY, Zhao LX, Mo LX. [Change of Thrombelastography in Children's DIC and Analysis of Its Sensitivity and Specificity for Diagnosis of DIC]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 2017 Jun;25(3):847-852. Chinese. doi: 10.7534/j.issn.1009-2137.2017.03.039. PMID: 28641648.
- 40 Геморрагические и тромботические заболевания и синдромы у детей и подростков: патогенез, клиника, диагностика, терапия и профилактика: монография / Б.И. Кузник, В.Г. Стуров, Н.Ю. Левшин [и др.]. – 2-е изд., перераб. и доп. – Новосибирск: Наука, 2018. – 524 с.
- 41 Ameri A, Anderson CM, Smith JH, et al. Thromboembolic Complications in a Pediatric Patient Population: Treatment with Direct Oral Anticoagulants. Monitoring of Treatment Efficiency with D-Dimer Levels and Safety Profile By Thromboelastogram. *Blood*. 2021;138:4270–4270. doi: 10.1182/blood-2021-146948
- 42 Sepúlveda M P, Salgado U A, Barriga G J, et al. Usefulness of the thromboelastogram in children: correlation with habitual coagulation tests. *Rev Chil Pediatr*. 2019;90:617–23. doi: 10.32641/rchped.v90i6.930.
- 43 Verma A, Hemlata. Thromboelastography as a novel viscoelastic method for hemostasis monitoring: Its methodology, applications, and constraints. *Glob J Transfus Med*. 2017;2:8. doi: 10.4103/GJTM.GJTM_4_17
- 44 Breda, L., Nozzi, M., De Sanctis, S., & Chiarelli, F. (2010). Laboratory Tests in the Diagnosis and Follow-Up of Pediatric Rheumatic Diseases: An Update. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 40(1), 53–72. doi:10.1016/j.semarthrit.2008.12.
- 45 Kriulin IA, Alexeeva EI, Dvoryakovskaya TM, et al. Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome (CAPS) Caused by c.943A>G Variant of NLRP3 Gene: Clinical Case. *Curr Pediatr*. 2019;18:270–6. doi: 10.15690/vsp.v18i4.2044
- 46 Ben-Chetrit E, Moses AE, Agmon-Levin N, et al. Serum levels of anti-streptolysin O antibodies: their role in evaluating rheumatic diseases: ASO antibodies in evaluating rheumatic diseases. *Int J Rheum Dis*. 2012;15:78–85. doi: 10.1111/j.1756-185X.2011.01668.x
- 47 Голуб И. Е., Сорокина Л. В. Избранные вопросы по общей анестезиологии (методические рекомендации для клинических ординаторов, с правом переиздания). – 2005.
- 48 Михельсон, В. А., В. А. Сидоров, and С. М. Степаненко. “Анестезия и интенсивная терапия в педиатрии.” М.:«Дель рус (2007).
- 49 Salem GI, Gamal NM, Talaat EA, et al. Clinical Impact of the ABO Blood Type in Patients with Rheumatic Diseases: Is there a Link to the ABO and Rhesus? *Mediterr J Rheumatol*. 2021;32:237. doi: 10.31138/mjr.32.3.237
- 50 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. doi: 10.1016/j.pcl.2005.02.007
- 51 Kato K, Honda Y, Kamatani T, et al. Longitudinal Analysis of Somatic Mosaicism and Clonal Hematopoiesis in Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2026;78:231–42. doi: 10.1002/art.43329
- 52 Ruan Y, Ge T, Wang Y, et al. Case Report: A heterozygous mutation of NLRP3 in a Chinese child with NLRP3-AID. *Front Pediatr*. 2025;13:1411603. doi: 10.3389/fped.2025.1411603
- 53 Limper M, de Kruif MD, Duits AJ, et al. The diagnostic role of Procalcitonin and other biomarkers in discriminating infectious from non-infectious fever. *J Infect*. 2010;60:409–16. doi: 10.1016/j.jinf.2010.03.016
- 54 Howell MD, Davis AM. Management of Sepsis and Septic Shock. 2017;2.
- 55 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

- 56 Жданова, Л. В. Трудности дифференциальной диагностики лихорадок с синдромом сыпи в грудном возрасте / Л. В. Жданова // Медико-фармацевтический журнал Пульс. – 2020. – Т. 22. – № 4. – С. 151-155. – DOI 10.26787/nydha-2686-6838-2020-22-4-151-155.
- 57 Щербина АЮ. Первичные иммунодефициты -реалии XXI века. Вопросы Гематологиионкологии И Иммунопатологии В Педиатрии. 2016;15:8-9-9. doi:10.24287/1726-1708-2016-15-1-8-9.
- 58 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
- 59 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.
- 60 Selmi C, Gershwin ME. Diagnosis and classification of reactive arthritis. *Autoimmun Rev*. 2014;13:546–9. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.005
- 61 Hannu T, Mattila L, Siitonen A, *et al.* Reactive arthritis attributable to Shigella infection: a clinical and epidemiological nationwide study. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:594–8. doi: 10.1136/ard.2004.027524
- 62 Mazumder RN, Salam MA, Ali M, *et al.* Reactive arthritis associated with Shigella dysenteriae type 1 infection. *J Diarrhoeal Dis Res*. 1997;15:21–4.
- 63 Plesca DA, Luminos M, Spataru L, *et al.* Postinfectious arthritis in pediatric practice. *Maedica*. 2013;8:164–9.
- 64 Sood SK. Lyme Disease in Children. *Infect Dis Clin North Am*. 2015;29:281–94. doi: 10.1016/j.idc.2015.02.011
- 65 Steffen, Hirsch. Diagnostik der Lyme-Borreliose. *Ther Umsch*. 2005;62:737–44. doi: 10.1024/0040-5930.62.11.737
- 66 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.
- 67 Nowalk A, Green M. Epstein-Barr Virus. *Microbiol Spectr*. 2016;4:4.3.47. doi: 10.1128/microbiolspec.DMIH2-0011-2015
- 68 Houen G, Trier NH. Epstein-Barr Virus and Systemic Autoimmune Diseases. *Front Immunol*. 2021;11:587380. doi: 10.3389/fimmu.2020.587380
- 69 Shi T, Huang L, Tian J. Prevalence of Epstein-Barr Viral DNA among children at a single hospital in Suzhou, China. *J Pediatr (Rio J)*. 2022;98:142–6. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.05.006
- 70 Engelmann I, Petzold DR, Kosinska A, *et al.* Rapid quantitative PCR assays for the simultaneous detection of herpes simplex virus, varicella zoster virus, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, and human herpesvirus 6 DNA in blood and other clinical specimens. *J Med Virol*. 2008;80:467–77. doi: 10.1002/jmv.21095
- 71 Adler SP, Marshall B. Cytomegalovirus Infections. ;11.
- 72 A. Ross S, Novak Z, Pati S, *et al.* Overview of the Diagnosis of Cytomegalovirus Infection. *Infect Disord - Drug Targets*. 2011;11:466–74. doi: 10.2174/187152611797636703
- 73 Eisenstein EM, Wolf DG. Cytomegalovirus infection in pediatric rheumatic diseases: a review. *Pediatr Rheumatol*. 2010;8:17. doi: 10.1186/1546-0096-8-17
- 74 Strick LB, Wald A. Diagnostics for Herpes Simplex Virus: Is PCR the New Gold Standard? *Mol Diagn Ther*. 2006;10:17–28. doi: 10.1007/BF03256439
- 75 Looker KJ, Magaret AS, May MT, *et al.* Global and Regional Estimates of Prevalent and Incident Herpes Simplex Virus Type 1 Infections in 2012. *PLOS ONE*. 2015;10:e0140765. doi: 10.1371/journal.pone.0140765
- 76 Levin MJ, Weinberg A, Schmid DS. Herpes Simplex Virus and Varicella-Zoster Virus. *Microbiol Spectr*. 2016;4:4.3.49. doi: 10.1128/microbiolspec.DMIH2-0017-2015
- 77 Whitley RJ. Herpes simplex virus in children. *Curr Treat Options Neurol*. 2002;4:231–7. doi: 10.1007/s11940-002-0040-2

- 78 Xu F, Lee FK, Morrow RA, *et al.* Seroprevalence of Herpes Simplex Virus Type 1 in Children in the United States. *J Pediatr.* 2007;151:374–7. doi: 10.1016/j.jpeds.2007.04.065
- 79 Slots J, Slots H. Bacterial and viral pathogens in saliva: disease relationship and infectious risk. *Periodontol 2000.* 2011;55:48–69. doi: 10.1111/j.1600-0757.2010.00361.x
- 80 Vince A, Dusek D. Imunosupresija i virusne infekcije u reumatskim bolestima [Immunosuppression and viral infections in rheumatic diseases]. *Reumatizam.* 2007;54(2):58–62. Croatian. PMID: 18351141.
- 81 Eisenstein EM, Wolf DG. Cytomegalovirus infection in pediatric rheumatic diseases: a review. *Pediatr Rheumatol.* 2010;8:17. doi: 10.1186/1546-0096-8-17
- 82 McQuillan G, Kruszon-Moran D, Flagg EW, *et al.* Prevalence of Herpes Simplex Virus Type 1 and Type 2 in Persons Aged 14–49: United States, 2015–2016. *NCHS Data Brief.* 2018;1–8.
- 83 McAuley JB. Toxoplasmosis in Children. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27:161–2. doi: 10.1097/INF.0b013e3181658abb
- 84 Indolfi G, Easterbrook P, Dusheiko G, *et al.* Hepatitis B virus infection in children and adolescents. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019;4:466–76. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30042-1
- 85 Mack CL, Adams D, Assis DN, *et al.* Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2020;72:671–722. doi: 10.1002/hep.31065
- 86 Lampertico P, Agarwal K, Berg T, *et al.* EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017;67:370–98. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.021
- 87 Key recommendations. WHO Recommendations on the Diagnosis of HIV Infection in Infants and Children. World Health Organization 2010.
- 88 Reust CE. Evaluation of primary immunodeficiency disease in children. *Am Fam Physician.* 2013;87:773–8.
- 89 Rezaei Z, Pourabbas B, Asaei S, *et al.* Pediatric visceral leishmaniasis: a retrospective study to propose the diagnostic tests algorithm in southern Iran. *Parasitol Res.* 2021;120:1447–53. doi: 10.1007/s00436-021-07067-1
- 90 Zanjirani Farahani L, Mohebbi M, Akhoundi B, *et al.* Seroepidemiological study on visceral leishmaniasis in an endemic focus of central Iran during 2017. *J Parasit Dis.* 2019;43:22–7. doi: 10.1007/s12639-018-1049-0
- 91 Cascio A., Colomba C. Childhood Mediterranean visceral leishmaniasis //Le Infezioni in Medicina. – 2003. – T. 11. – №. 1. – C. 5-10.
- 92 van Rheen PF, Van de Vijver E, Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. *BMJ.* 2010;341:c3369–c3369. doi: 10.1136/bmj.c3369
- 93 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.* 2014;8:1179–207. doi: 10.1016/j.crohns.2014.04.005
- 94 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
- 95 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
- 96 Ziegeler K, Eshed I, Diekhoff T, *et al.* Imaging of Joints and Bones in Autoinflammation. *J Clin Med.* 2020;9:4074. doi: 10.3390/jcm9124074

- 97 Houx L, Hachulla E, Kone-Paut I, *et al.* Musculoskeletal Symptoms in Patients With Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes: A Large Database Study: Frequency of joint pain and synovitis IN CAPS. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67:3027–36. doi: 10.1002/art.39292
- 98 Mohd Zaki F, Sridharan R, Sook Pei T, *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
- 99 Alexeeva EI. Juvenile idiopathic arthritis: clinical picture, diagnosis, treatment. *Curr Pediatr* 2015;14:78–94. doi:10.15690/vsp.v14i1.1266.
- 100 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
- 101 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
- 102 Hijaz NM, Attard TM, Colombo JM, Mardis NJ, Friesen CA. Comparison of the use of wireless capsule endoscopy with magnetic resonance enterography in children with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2019; 25(28): 3808-3822. DOI:10.3748/wjg.v25.i28.3808.
- 103 Podgórc J., Pachó R., Albrecht P. MR enterography imaging of Crohn's disease in pediatric patients. *Pol J Radiol.* 2014; 79: 79-87 doi:10.12659/PJR.889760.
- 104 Kopylov U, *et al.* Diagnostic yield of capsule endoscopy versus magnetic resonance enterography and small bowel contrast ultrasound in the evaluation of small bowel Crohn's disease: Systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis* 2017;49:854–63.
- 105 Spada C., Riccioni M. E., Costamagna G. Patients with known small bowel stricture or with symptoms of small bowel obstruction secondary to Crohn's disease should not perform video capsule endoscopy without being previously tested for small bowel patency // *Am. J. Gastroenterol.* 2007. Vol. 102. N 7. P. 1542–1543.
- 106 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
- 107 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
- 108 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.* 2021;24:478–83. doi: 10.1177/10935266211008438
- 109 Zucker EJ, Lee EY, Restrepo R, *et al.* Hip Disorders in Children. *Am J Roentgenol.* 2013;201:W776–96. doi: 10.2214/AJR.13.10623
- 110 Fonseca MB, Gomes FHR, Valera ET, *et al.* Signs and symptoms of rheumatic diseases as first manifestation of pediatric cancer: diagnosis and prognosis implications. *Rev Bras Reumatol Engl Ed.* 2017;57:330–7. doi: 10.1016/j.rbre.2017.01.007
- 111 Grebenyuk V. *et al.* Fever of unknown origin: case reports from routine clinical practice and a review // *Klinicka Mikrobiologie a Infekcni Lekarstvi.* – 2021. – T. 27. – №. 4. – C. 148-157.
- 112 Castellano A, Falini A. Progress in neuro-imaging of brain tumors. *Curr Opin Oncol.* 2016;28:484–93. doi: 10.1097/CCO.0000000000000328
- 113 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
- 114 Ahmadi N, Brewer CC, Zalewski C, *et al.* Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes: Otolaryngologic and Audiologic Manifestations. *Otolaryngol Neck Surg.* 2011;145:295–302. doi: 10.1177/0194599811402296
- 115 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

- 116 Röher K, Trieschmann U, Leister N. Anästhesie und Analgosedierung für diagnostische Eingriffe bei Kindern. *AINS - Anästhesiol · Intensivmed · Notfallmedizin · Schmerzther.* 2023;58:409–20. doi: 10.1055/a-1925-7009
- 117 Janssen NM, Karnad DR, Guntupalli KK. Rheumatologic diseases in the intensive care unit: epidemiology, clinical approach, management, and outcome. *Crit Care Clin.* 2002;18:729–48. doi: 10.1016/S0749-0704(02)00025-8
- 118 Dumas G, Arabi YM, Bartz R, *et al.* Diagnosis and management of autoimmune diseases in the ICU. *Intensive Care Med.* 2024;50:17–35. doi: 10.1007/s00134-023-07266-7
- 119 Stucki G, Kroeling P. Physical therapy and rehabilitation in the management of rheumatic disorders. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2000;14:751–71. doi: 10.1053/berh.2000.0111
- 120 Luttosch F, Baerwald C. Rehabilitation in der Rheumatologie. *Internist.* 2010;51:1239–45. doi: 10.1007/s00108-010-2626-1
- 121 Erbis G, Schmidt K, Hansmann S, *et al.* Living with autoinflammatory diseases: identifying unmet needs of children, adolescents and adults. *Pediatr Rheumatol.* 2018;16:81. doi: 10.1186/s12969-018-0300-7
- 122 Cortis E, Insalaco A. Macrophage activation syndrome in juvenile idiopathic arthritis. *Acta Paediatr.* 2006;95:38–41. doi: 10.1111/j.1651-2227.2006.tb02414.x
- 123 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
- 124 Henderson LA, Cron RQ. Macrophage Activation Syndrome and Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Childhood Inflammatory Disorders: Diagnosis and Management. *Pediatr Drugs.* 2020;22:29–44. doi: 10.1007/s40272-019-00367-1
- 125 Shakoory B, Carcillo JA, Chatham WW, *et al.* Interleukin-1 Receptor Blockade Is Associated With Reduced Mortality in Sepsis Patients With Features of Macrophage Activation Syndrome: Reanalysis of a Prior Phase III Trial*. *Crit Care Med.* 2016;44:275–81. doi: 10.1097/CCM.0000000000001402
- 126 Hines MR, von Bahr Greenwood T, Beutel G, *et al.* Consensus-Based Guidelines for the Recognition, Diagnosis, and Management of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Critically Ill Children and Adults. *Crit Care Med.* 2022;50:860–72. doi: 10.1097/CCM.0000000000005361
- 127 Avčin T, Tse SML, Schneider R, *et al.* Macrophage activation syndrome as the presenting manifestation of rheumatic diseases in childhood. *J Pediatr.* 2006;148:683–6. doi: 10.1016/j.jpeds.2005.12.070
- 128 Lehmborg K, Pink I, Eulenburg C, *et al.* Differentiating Macrophage Activation Syndrome in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis from Other Forms of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *J Pediatr.* 2013;162:1245–51. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.11.081
- 129 Yokoyama T, Shimizu M, Ikeno I, *et al.* A case of systemic-onset juvenile idiopathic arthritis complicated with sepsis -Usefulness of cytokine profile for the differentiation between macrophage activation syndrome and sepsis-. *Jpn J Clin Immunol.* 2011;34:105–11. doi: 10.2177/jsci.34.105
- 130 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
- 131 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
- 132 Chen T-Y, Hsu M-H, Kuo H-C, *et al.* Outcome analysis of pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Formos Med Assoc.* 2021;120:172–9. doi: 10.1016/j.jfma.2020.03.025
- 133 Shakoory B, Geerlinks A, Wilejto M, *et al.* The 2022 EULAR/ACR points to consider at the early stages of diagnosis and management of suspected haemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome (HLH/MAS). *Ann Rheum Dis.* 2023;82:1271–85. doi: 10.1136/ard-2023-224123

- 134 Bagri NK, Gupta L, Sen ES, *et al.* Macrophage Activation Syndrome in Children: Diagnosis and Management. *Indian Pediatr.* 2021;58:1155–61. doi: 10.1007/s13312-021-2399-8
- 135 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
- 136 Davi S, Minoia F, Cron RQ, *et al.* Macrophage Activation Syndrome. In: Sawhney S, Aggarwal A, eds. *Pediatric Rheumatology*. Singapore: Springer Singapore 2017:275–92.
- 137 Yuan W-H, Liu H-C, Zeng L-K, *et al.* [Change of Thrombelastography in Children's DIC and Analysis of Its Sensitivity and Specificity for Diagnosis of DIC]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi* 2017;25:847–52. doi:10.7534/j.issn.1009-2137.2017.03.039.
- 138 Law C, Raffini L. A Guide to the Use of Anticoagulant Drugs in Children. *Pediatr Drugs.* 2015;17:105–14. doi: 10.1007/s40272-015-0120-x
- 139 kliniko-dagnosticheskie-aspekty-nachalnoy-stadii-yuvenilnogo-psoriaticeskogo-artrita.
- 140 Long S. S., Pickering L. K., Prober C. G. Principles and practice of pediatric infectious diseases. – 2023.
- 141 Ansuini V, Rigante D, Esposito S. Debate around infection-dependent hemophagocytic syndrome in paediatrics. *BMC Infect Dis.* 2013;13:15. doi: 10.1186/1471-2334-13-15
- 142 D'Errico MM, Cuoco F, Biancardi C, *et al.* YIM-P58. Macrophage activation syndrome: the role of infectious triggers. *Pediatr Rheumatol.* 2014;12:Y5, 1546-0096-12-S1-Y5. doi: 10.1186/1546-0096-12-S1-Y5
- 143 Eloiseily EM, Cron RQ. Macrophage Activation Syndrome. In: Ragab G, Atkinson TP, Stoll ML, eds. *The Microbiome in Rheumatic Diseases and Infection*. Cham: Springer International Publishing 2018:151–82.
- 144 Long S. S., Pickering L. K., Prober C. G. Principles and practice of pediatric infectious diseases. – 2023.
- 145 Xu D, Li S, Chen Z, *et al.* Detection of *Mycoplasma pneumoniae* in different respiratory specimens. *Eur J Pediatr.* 2011;170:851–8. doi: 10.1007/s00431-010-1360-y
- 146 Copete AR, Vera C, Herrera M, *et al.* *Mycoplasma pneumoniae* in Children With and Without Community-acquired Pneumonia. What do PCR and Serology Say? *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39:e104–8. doi: 10.1097/INF.0000000000002636
- 147 Waris ME, Toikka P, Saarinen T, *et al.* Diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia in Children. *J Clin Microbiol.* 1998;36:3155–9. doi: 10.1128/JCM.36.11.3155-3159.1998
- 148 Department of Microbiology, Maulana Azad Medical College, India, Kumar S, Kumar S, *et al.* *Mycoplasma Pneumoniae* as a Causative Agent of Community-Acquired Lower Respiratory Tract Infections in Children. *Ann Pediatr Child Health.* 2023;11:1–4. doi: 10.47739/2373-9312.pediatrics.1325
- 149 Blanche S, Caniglia M, Fischer A, *et al.* Epstein-Barr Virus-Associated Hemophagocytic Syndrome: Clinical Presentation and Treatment. *Pediatr Hematol Oncol.* 1989;6:233–5. doi: 10.3109/08880018909034292
- 150 for the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO), Giancane G, Swart JF, *et al.* Opportunistic infections in immunosuppressed patients with juvenile idiopathic arthritis: analysis by the Pharmachild Safety Adjudication Committee. *Arthritis Res Ther.* 2020;22:71. doi: 10.1186/s13075-020-02167-2
- 151 Zeng H-S, Xiong X-Y, Wei Y-D, *et al.* Macrophage activation syndrome in 13 children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *World J Pediatr.* 2008;4:97–101. doi: 10.1007/s12519-008-0018-6
- 152 Brisse E, Matthys P, Wouters CH. Understanding the spectrum of haemophagocytic lymphohistiocytosis: update on diagnostic challenges and therapeutic options. *Br J Haematol.* 2016;174:175–87. doi: 10.1111/bjh.14144

- 153 Nadimpalli S, Foca M, Satwani P, *et al.* Diagnostic yield of bronchoalveolar lavage in immunocompromised children with malignant and non-malignant disorders. *Pediatr Pulmonol.* 2017;52:820–6. doi: 10.1002/ppul.23644
- 154 De Blic J, Midulla F, Barbato A, *et al.* Bronchoalveolar lavage in children. ERS Task Force on bronchoalveolar lavage in children. European Respiratory Society. *Eur Respir J.* 2000;15:217–31. doi: 10.1183/09031936.00.15121700
- 155 Amanati A, Karimi A, Fahimzad A, *et al.* Prevalence of Human Herpes Viruses in Bronchoalveolar Lavage of Critically Ill Children Undergoing Mechanical Ventilation at a Pediatric Intensive Care Unit. *Arch Pediatr Infect Dis.* 2018;6. doi: 10.5812/pedinfect.12685
- 156 Wong JCP, Hon KLE, Leung KKY, *et al.* Diagnostic Yield of Bronchoalveolar Lavage in Immunocompromised Children. *J Trop Pediatr.* 2021;67:fmaa131. doi: 10.1093/tropej/fmaa131
- 157 Varadaraju S, Khandelwal P, Sankar J, *et al.* Multiple opportunistic infection-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in nephrotic syndrome: A case report. *J Pediatr Crit Care.* 2021;8:295–8. doi: 10.4103/jpcc.jpcc_64_21
- 158 Lachant DJ, Croft DP, McGrane Minton H, *et al.* The clinical impact of pneumocystis and viral PCR testing on bronchoalveolar lavage in immunosuppressed patients. *Respir Med.* 2018;145:35–40. doi: 10.1016/j.rmed.2018.10.021
- 159 Özkoç S, Bayram DeliBaş S. Investigation of *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia and Colonization in Iatrogenically Immunosuppressed and Immunocompetent Patients. *Mikrobiyol Bul.* 2015;49:221–30. doi: 10.5578/mb.9344
- 160 Eroglu-Ertugrul NG, Yalcin E, Oguz B, *et al.* The value of flexible bronchoscopy in pulmonary infections of immunosuppressed children. *Clin Respir J.* 2020;14:78–84. doi: 10.1111/crj.13103
- 161 Gonski K, Cohn R, Widger J, *et al.* Utility of bronchoscopy in immunocompromised paediatric patients: Systematic review. *Paediatr Respir Rev.* 2020;34:24–34. doi: 10.1016/j.prrv.2020.02.003
- 162 Weyant RB, Kabbani D, Doucette K, *et al.* *Pneumocystis jirovecii*: a review with a focus on prevention and treatment. *Expert Opin Pharmacother.* 2021;22:1579–92. doi: 10.1080/14656566.2021.1915989
- 163 Morris A, Norris KA. Colonization by *Pneumocystis jirovecii* and Its Role in Disease. *Clin Microbiol Rev.* 2012;25:297–317. doi: 10.1128/CMR.00013-12
- 164 White PL, Price JS, Backx M. *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia: Epidemiology, Clinical Manifestation and Diagnosis. *Curr Fungal Infect Rep.* 2019;13:260–73. doi: 10.1007/s12281-019-00349-3
- 165 Schüller M, Macků M, Fráňová J. *Pneumocystis pneumonia* in a child with sojia. *Pediatr Rheumatol.* 2014;12:P225, 1546-0096-12-S1-P225. doi: 10.1186/1546-0096-12-S1-P225
- 166 Saper VE, Chen G, Deutsch GH, *et al.* Emergent high fatality lung disease in systemic juvenile arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2019;78:1722–31. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216040
- 167 Rayment JH, Narang I. Pulmonary Aspergillosis in a Previously Healthy 13-Year-Old Boy. *Can Respir J.* 2016;2016:1–3. doi: 10.1155/2016/4575942
- 168 De Mol M, De Jongste JC, Van Westreenen M, *et al.* Diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in children with bronchoalveolar lavage galactomannan. *Pediatr Pulmonol.* 2013;48:789–96. doi: 10.1002/ppul.22670
- 169 Zhao M, Guan Y, Lin J, *et al.* Acute kidney injury in critical care: complications of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Front Immunol.* 2024;15:1396124. doi: 10.3389/fimmu.2024.1396124
- 170 Fitzgerald NE, MacClain KL. Imaging characteristics of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Radiol.* 2003;33:392–401. doi: 10.1007/s00247-003-0894-9
- 171 Schmidt MH, Sung L, Shuckett BM. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Children: Abdominal US Findings within 1 Week of Presentation. *Radiology.* 2004;230:685–9. doi: 10.1148/radiol.2303030223

- 172 Chinnici A, Beneforti L, Pegoraro F, *et al.* Approaching hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Front Immunol.* 2023;14:1210041. doi: 10.3389/fimmu.2023.1210041
- 173 Malik P, Antonini L, Mannam P, *et al.* MRI Patterns in Pediatric CNS Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Am J Neuroradiol.* 2021;42:2077–85. doi: 10.3174/ajnr.A7292
- 174 Shieh AC, Guler E, Smith DA, *et al.* Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: A Primer for Radiologists. *Am J Roentgenol.* 2020;214:W11–9. doi: 10.2214/AJR.19.21788
- 175 Henderson LA, Cron RQ. Macrophage Activation Syndrome and Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Childhood Inflammatory Disorders: Diagnosis and Management. *Pediatr Drugs.* 2020;22:29–44. doi: 10.1007/s40272-019-00367-1
- 176 Behrens EM, Beukelman T, Paessler M, *et al.* Occult macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2007;34:1133–8.
- 177 Hur M, Kim YC, Lee KM, *et al.* Macrophage Activation Syndrome in a Child with Systemic Juvenile Rheumatoid Arthritis. *J Korean Med Sci.* 2005;20:695. doi: 10.3346/jkms.2005.20.4.695
- 178 Shekarchian F, Abadi MKA, Shariati MM. Clinical approach to a child with hemophagocytic lymphohistiocytosis and bilateral optic nerve head infiltration: A case report and brief literature review. *Clin Case Rep.* 2023;11:e7999. doi: 10.1002/ccr3.7999
- 179 Wang L, Suo L, Kou F, *et al.* Ocular Phenotypes in Patients With Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: A Retrospective Analysis in a Single Center Over 7 Years. *Am J Ophthalmol.* 2023;253:119–31. doi: 10.1016/j.ajo.2023.05.011
- 180 García-Domínguez M. *et al.* Atypical eye manifestation in macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis //Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas. – 2020. – T. 29. – №. 2. – C. 66-70.
- 181 Ravelli A, Minoia F, Davì S, *et al.* 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:481–9. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208982
- 182 National Medical Research Center of Children’s Health, Moscow, Russian Federation, Kriulin IA, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation, *et al.* Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: prognostic model and early markers in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. Results of a cohort retrospective study. *Vopr Prakt Pediatr.* 2022;17:17–24. doi: 10.20953/1817-7646-2022-6-17-24
- 183 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
- 184 Lin C-I, Yu H-H, Lee J-H, *et al.* Clinical analysis of macrophage activation syndrome in pediatric patients with autoimmune diseases. *Clin Rheumatol.* 2012;31:1223–30. doi: 10.1007/s10067-012-1998-0
- 185 Cantini F, Nannini C, Niccoli L, *et al.* Guidance for the management of patients with latent tuberculosis infection requiring biologic therapy in rheumatology and dermatology clinical practice. *Autoimmun Rev.* 2015;14:503–9. doi: 10.1016/j.autrev.2015.01.011
- 186 Handa R, Upadhyaya S, Kapoor S, *et al.* Tuberculosis and biologics in rheumatology: A special situation. *Int J Rheum Dis.* 2017;20:1313–25. doi: 10.1111/1756-185X.13129
- 187 Бармина НА, Барышникова ЛА, Шурыгин АА, *et al.* Скрининговое обследование детей и подростков III, IV и V групп здоровья с применением нового диагностического теста. Туберкулез И Болезни Легких. 2015;0:40–1.
- 188 Aksenova VA, Klevno NI, Kazakov AV, *et al.* Preventive Tuberculosis Services Reduces the Risk of Local Forms of Tuberculosis Development in Children on Immunosuppressive Therapy: Retrospective Cohort Study. *Curr Pediatr.* 2020;19:346–51. doi: 10.15690/vsp.v19i5.2210
- 189 Calzada-Hernández J, Anton J, Martín De Carpi J, *et al.* Dual latent tuberculosis screening with tuberculin skin tests and QuantiFERON-TB assays before TNF- α inhibitor

- initiation in children in Spain. *Eur J Pediatr*. 2022;182:307–17. doi: 10.1007/s00431-022-04640-3
- 190 Ramos JT, Romero CA, Belda S, et al. Clinical practice update of antifungal prophylaxis in immunocompromised children. *Rev Espanola Quimioter Publicacion Of Soc Espanola Quimioter* 2019;32:410–25.
- 191 Tragiannidis A, Kyriakidis I, Zündorf I, et al. Invasive fungal infections in pediatric patients treated with tumor necrosis alpha (TNF- α) inhibitors. *Mycoses*. 2017;60:222–9. doi: 10.1111/myc.12576
- 192 Schüller M, Mack M, Fráňová J. Pneumocystis pneumonia in a child with sojia. *Pediatr Rheumatol*. 2014;12:P225, 1546-0096-12-S1-P225. doi: 10.1186/1546-0096-12-S1-P225
- 193 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
- 194 Bateman M, Oladele R, Kolls JK. Diagnosing Pneumocystis jirovecii pneumonia: A review of current methods and novel approaches. *Med Mycol*. 2020;58:1015–28. doi: 10.1093/mmy/myaa024
- 195 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
- 196 García-Moreno J, Melendo-Pérez S, Martín-Gómez MT, et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia in children. A retrospective study in a single center over three decades. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 2020;38:111–8. doi: 10.1016/j.eimc.2019.05.005
- 197 Gonski K, Cohn R, Widger J, et al. Utility of bronchoscopy in immunocompromised paediatric patients: Systematic review. *Paediatr Respir Rev*. 2020;34:24–34. doi: 10.1016/j.prrv.2020.02.003
- 198 Eroglu-Ertugrul NG, Yalcin E, Oguz B, et al. The value of flexible bronchoscopy in pulmonary infections of immunosuppressed children. *Clin Respir J*. 2020;14:78–84. doi: 10.1111/crj.13103
- 199 Özkoç S, Bayram DeliBaş S. Investigation of Pneumocystis jirovecii Pneumonia and Colonization in Iatrogenically Immunosuppressed and Immunocompetent Patients. *Mikrobiyol Bul*. 2015;49:221–30. doi: 10.5578/mb.9344
- 200 Lachant DJ, Croft DP, McGrane Minton H, et al. The clinical impact of pneumocystis and viral PCR testing on bronchoalveolar lavage in immunosuppressed patients. *Respir Med*. 2018;145:35–40. doi: 10.1016/j.rmed.2018.10.021
- 201 Tragiannidis A, Kyriakidis I, Zündorf I, et al. Invasive fungal infections in pediatric patients treated with tumor necrosis alpha (TNF- α) inhibitors. *Mycoses*. 2017;60:222–9. doi: 10.1111/myc.12576
- 202 Plosa EJ, Esbenshade JC, Fuller MP, et al. Cytomegalovirus Infection. *Pediatr Rev*. 2012;33:156–63. doi: 10.1542/pir.33.4.156
- 203 Noguera-Julian A, Calzada-Hernández J, Brinkmann F, et al. Tuberculosis Disease in Children and Adolescents on Therapy With Antitumor Necrosis Factor- α Agents: A Collaborative, Multicenter Paediatric Tuberculosis Network European Trials Group (ptbnet) Study. *Clin Infect Dis*. 2020;71:2561–9. doi: 10.1093/cid/ciz1138
- 204 Armbrust W, Kamphuis SSM, Wolfs TWF, et al. Tuberculosis in a nine-year-old girl treated with infliximab for systemic juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology*. 2004;43:527–9. doi: 10.1093/rheumatology/keh074
- 205 Bal ZS, Yazici P, Sen S, et al. A fatal case of tuberculous meningitis in a child with juvenile idiopathic arthritis: a diagnostic challenge. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2017;50:709–11. doi: 10.1590/0037-8682-0410-2016

- 206 Qu Y, Liu M, Sun X, *et al.* Development and evaluation of a triplex droplet digital PCR method for differentiation of *M. tuberculosis*, *M. bovis* and BCG. *Front Microbiol.* 2024;15:1397792. doi: 10.3389/fmicb.2024.1397792
- 207 Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ, *et al.* The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J.* 2010;36:1185–206. doi: 10.1183/09031936.00028510
- 208 Daelemans, Siel & Peeters, Linde & Wachter, Elke & Malfroot, Anne. (2019). Challenges in Diagnosing Mycobacterial Infections in Children.. 21. 194-199.
- 209 Kim YW, Kwon BS, Lim SY, *et al.* Diagnostic value of bronchoalveolar lavage and bronchial washing in sputum-scarce or smear-negative cases with suspected pulmonary tuberculosis: a randomized study. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26:911–6. doi: 10.1016/j.cmi.2019.11.013
- 210 Adler SP, Marshall B. Cytomegalovirus Infections. ;11.
- 211 Vilibic-Cavlek T, Ljubin-Sternak S, Kos L, *et al.* The role of IgG avidity determination in diagnosis of Epstein-Barr virus infection in immunocompetent and immunocompromised patients. *Acta Microbiol Immunol Hung.* 2011;58:351–7. doi: 10.1556/amcr.58.2011.4.10
- 212 Arduino PG, Porter SR. Herpes Simplex Virus Type 1 infection: overview on relevant clinico-pathological features*: HSV-1 literature review. *J Oral Pathol Med.* 2007;37:107–21. doi: 10.1111/j.1600-0714.2007.00586.x
- 213 Sharma AP, Norozi K, Filler G, *et al.* Diagnosis of Pediatric Hypertension: European Society of Hypertension-recommended 24-hr vs. 24-hr-day-night Ambulatory Blood Pressure thresholds. ;23.
- 214 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. doi: 10.1161/CIR.0000000000000527
- 215 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.* 2020;18:20. doi: 10.1186/s12969-020-0411-9
- 216 Buckley L, Guyatt G, Fink HA, *et al.* 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: ACR GUIDELINE FOR GLUCOCORTICOID-INDUCED OSTEOPOROSIS PREVENTION AND TREATMENT. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69:1521–37. doi: 10.1002/art.40137
- 217 Scrivo R, Perricone C, Altobelli A, *et al.* Dietary Habits Bursting into the Complex Pathogenesis of Autoimmune Diseases: The Emerging Role of Salt from Experimental and Clinical Studies. *Nutrients.* 2019;11:1013. doi: 10.3390/nu11051013
- 218 Miniñane AM, Vinoy S, Russell WR, *et al.* Low-grade inflammation, diet composition and health: current research evidence and its translation. *Br J Nutr.* 2015;114:999–1012. doi: 10.1017/S0007114515002093
- 219 Abad Hernández MÁ, Andreu JL, Caracuel Ruiz MÁ, *et al.* Position Paper From the Spanish Society of Rheumatology on Biosimilar Drugs. *Reumatol Clínica Engl Ed.* 2015;11:269–78. doi: 10.1016/j.reumae.2015.03.012
- 220 Fc A. The Portuguese Society of Rheumatology position paper on the use of biosimilars – 2017 update. 2017.
- 221 Atzeni F, Sebastiani M, Ricci C, *et al.* Position paper of Italian rheumatologists on the use of biosimilar drugs.
- 222 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
- 223 ter Haar NM, Frenkel J. Treatment of hereditary autoinflammatory diseases. *Curr Opin Rheumatol.* 2014;26:252–8. doi: 10.1097/BOR.0000000000000059
- 224 Levy DM, Imundo LF. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: A survey of practices and concerns of pediatric medical and surgical specialists and a summary of available safety data. *Pediatr Rheumatol.* 2010;8:7. doi: 10.1186/1546-0096-8-7

- 225 Guillaume-Czitrom S. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens dans les rhumatismes inflammatoires chroniques de l'enfant [Non -steroidal anti-inflammatory drugs in chronic inflammatory arthritis in children]. *La Lettre du Rhumatologue* №379-380 - février-mars 2012.
- 226 Jiménez Treviño S, Ramos Polo E. Tratamiento de los síndromes periódicos asociados a la criopirina (CAPS). *Med Clínica*. 2011;136:29–33. doi: 10.1016/S0025-7753(11)70006-9
- 227 Pankow A, Feist E, Baumann U, *et al*. Was ist gesichert in der Therapie von autoinflammatorischen Fiebererkrankungen? *Internist*. 2021;62:1280–9. doi: 10.1007/s00108-021-01220-9
- 228 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. *Rheumatology*. 2014;53:665–70. doi: 10.1093/rheumatology/kev415
- 229 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
- 230 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*. 2019;71:1955–63. doi: 10.1002/art.41004
- 231 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
- 232 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.
- 233 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.
- 234 Салугина Светлана Олеговна, Каледа М.И., Фёдоров Е.С., and Никишина И.П.. “Применение ингибитора интерлейкина 1 канакинумаба у детей с аутовоспалительными заболеваниями и системным ювенильным артритом: описание серии случаев” *Вопросы современной педиатрии*, vol. 15, no. 1, 2016, pp. 87-94.
- 235 Kalabus J, Brogan P, Hofer M, *et al*. Pharmacokinetics of Canakinumab in children younger than 2 years old with CAPS. *Pediatr Rheumatol*. 2015;13:O38. doi: 10.1186/1546-0096-13-S1-O38
- 236 Kuemmerle-Deschner JB, Hofer F, Endres T, *et al*. Real-life effectiveness of canakinumab in cryopyrin-associated periodic syndrome. *Rheumatology*. 2016;55:689–96. doi: 10.1093/rheumatology/kev416
- 237 Zhuang L, Chen J, Yu J, *et al*. Dosage Considerations for Canakinumab in Children With Periodic Fever Syndromes. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;106:557–67. doi: 10.1002/cpt.1302
- 238 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. *Rheumatology*. 2020;59:2711–24. doi: 10.1093/rheumatology/keaa205
- 239 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
- 240 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
- 241 Henter J-I. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation. *Blood*. 2002;100:2367–73. doi: 10.1182/blood-2002-01-0172

- 242 Stephan JL. Reactive haemophagocytic syndrome in children with inflammatory disorders. A retrospective study of 24 patients. *Rheumatology*. 2001;40:1285–92. doi: 10.1093/rheumatology/40.11.1285
- 243 I.A.Kriulin IAK, Kriulin IA, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation, *et al.* Hemophagocytic lymphohistiocytosis: mechanisms of development, clinical manifestations, and treatments. *Vopr Prakt Pediatr*. 2021;16:94–102. doi: 10.20953/1817-7646-2021-6-94-102
- 244 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
- 245 Henter J-I. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation. *Blood*. 2002;100:2367–73. doi: 10.1182/blood-2002-01-0172
- 246 I.A.Kriulin IAK, Kriulin IA, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation, *et al.* Hemophagocytic lymphohistiocytosis: mechanisms of development, clinical manifestations, and treatments. *Vopr Prakt Pediatr*. 2021;16:94–102. doi: 10.20953/1817-7646-2021-6-94-102
- 247 Bagri NK, Gupta L, Sen ES, *et al.* Macrophage Activation Syndrome in Children: Diagnosis and Management. *Indian Pediatr*. 2021;58:1155–61. doi: 10.1007/s13312-021-2399-8
- 248 Zhang H, Yang S-W, Fu Y-C, *et al.* Cytokine storm and targeted therapy in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Immunol Res*. 2022;70:566–77. doi: 10.1007/s12026-022-09285-w
- 249 Pelewicz K, Miśkiewicz P. Glucocorticoid Withdrawal—An Overview on When and How to Diagnose Adrenal Insufficiency in Clinical Practice. *Diagnostics*. 2021;11:728. doi: 10.3390/diagnostics11040728
- 250 Alves C, Robazzi TCV, Mendonça M. Withdrawal from glucocorticosteroid therapy: clinical practice recommendations. *J Pediatr (Rio J)*. 2008;84:192–202. doi: 10.2223/JPED.1773
- 251 National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation, Kriulin IA, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation, *et al.* Treatment of secondary hemophagocytic syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. Results of a cohort retrospective study. *Vopr Prakt Pediatr*. 2022;17:7–19. doi: 10.20953/1817-7646-2022-5-7-19
- 252 Mouy R, Stephan J-L, Pillet P, *et al.* Efficacy of cyclosporine A in the treatment of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis: Report of five cases. *J Pediatr*. 1996;129:750–4. doi: 10.1016/S0022-3476(96)70160-9
- 253 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
- 254 Sen E. S., Clarke S. L. N., Ramanan A. V. Macrophage activation syndrome //The Indian Journal of Pediatrics. – 2016. – T. 83. – №. 3. – C. 248-253.
- 255 Papa R, Natoli V, Caorsi R, *et al.* Successful treatment of refractory hyperferritinemic syndromes with canakinumab: a report of two cases. *Pediatr Rheumatol*. 2020;18:56. doi: 10.1186/s12969-020-00450-9
- 256 Bhat CS, Shetty R, Ramesh D, *et al.* Anakinra in Refractory Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Indian Pediatr*. 2021;58:994–6. doi: 10.1007/s13312-021-2340-1
- 257 Kostik MM, Isupova EA, Belozarov K, *et al.* Standard and increased canakinumab dosing to quiet macrophage activation syndrome in children with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Front Pediatr*. 2022;10:894846. doi: 10.3389/fped.2022.894846
- 258 Phadke O, Rouster-Stevens K, Giannopoulos H, *et al.* Intravenous administration of anakinra in children with macrophage activation syndrome. *Pediatr Rheumatol*. 2021;19:98. doi: 10.1186/s12969-021-00585-3

- 259 Eloiseily EM, Weiser P, Crayne CB, *et al.* Benefit of Anakinra in Treating Pediatric Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72:326–34. doi: 10.1002/art.41103
- 260 Pal P, Bathia J, Giri PP, *et al.* Macrophage activation syndrome in pediatrics: 10 years data from an Indian center. *Int J Rheum Dis.* 2020;23:1412–6. doi: 10.1111/1756-185X.13915
- 261 Kostik MM, Raupov RK, Suspitsin EN, *et al.* The Safety and Efficacy of Tofacitinib in 24 Cases of Pediatric Rheumatic Diseases: Single Centre Experience. *Front Pediatr.* 2022;10:820586. doi: 10.3389/fped.2022.820586
- 262 Wei A, Ma H, Li Z, *et al.* Short-term effectiveness of ruxolitinib in the treatment of recurrent or refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis in children. *Int J Hematol.* 2020;112:568–76. doi: 10.1007/s12185-020-02936-4
- 263 Clemente D, Cuadros EN, Lovillo MC, *et al.* Position statement on infection screening, prophylaxis, and vaccination of pediatric patients with rheumatic diseases and immunosuppressive therapies, part 3: precautions in situations of surgery, fever, and opportunistic infections. *Eur J Pediatr.* 2023;183:915–27. doi: 10.1007/s00431-023-05295-4
- 264 Rao S, Abzug MJ, Carosone-Link P, *et al.* Intravenous Acyclovir and Renal Dysfunction in Children: A Matched Case Control Study. *J Pediatr.* 2015;166:1462-1468.e4. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.01.023
- 265 Kimberlin DW. Acyclovir Dosing in the Neonatal Period and Beyond. *J Pediatr Infect Dis Soc.* 2013;2:179–82. doi: 10.1093/jpids/pis138
- 266 Widasmar D, Firdausiya F. Disseminated Herpes Zoster on a Child with Systemic Lupus Erythematosus and Lupus Nephritis. *Infect Drug Resist.* 2021;Volume 14:2777–85. doi: 10.2147/IDR.S314220
- 267 Balfour HH, McMonigal KA, Bean B. Acyclovir therapy of varicella-zoster virus infections in immunocompromised patients. *J Antimicrob Chemother.* 1983;12:169–79. doi: 10.1093/jac/12.suppl_B.169
- 268 Shim GH. Treatment of congenital cytomegalovirus infection. *Clin Exp Pediatr.* 2023;66:384–94. doi: 10.3345/cep.2022.01032
- 269 Lin X, Wan Y, Liu Y. Efficacy of ganciclovir in the treatment of cytomegalovirus (CMV) infection in infants and its effect on inflammatory reaction and immune function. *Am J Transl Res.* 2023;15:6514–23.
- 270 Antiviral Drugs in Children and Adolescents. *Pediatr Infect Dis.* 2020;1:123–8. doi: 10.5005/jp-journals-10081-1221
- 271 Zhang S, Zhu Y, Jin Y, *et al.* Difference between Acyclovir and Ganciclovir in the Treatment of Children with Epstein–Barr Virus-Associated Infectious Mononucleosis. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2021;2021:1–6. doi: 10.1155/2021/8996934
- 272 Fitzmaurice MG, Srinivas P, Eckardt J, *et al.* 582. Safety and Efficacy of High-Dose Ganciclovir versus Standard Dosing for Cytomegalovirus Viremia in Solid Organ Transplant (SOT) Recipients. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7:S356–S356. doi: 10.1093/ofid/ofaa439.776
- 273 Chellapandian D, Das R, Zelle K, *et al.* Treatment of Epstein Barr virus-induced haemophagocytic lymphohistiocytosis with rituximab-containing chemo-immunotherapeutic regimens. *Br J Haematol.* 2013;162:376–82. doi: 10.1111/bjh.12386
- 274 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
- 275 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

- 276 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. 2019.
- 277 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
- 278 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
- 279 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*. 2019;25:351–4. doi: 10.1016/j.jiac.2019.01.005
- 280 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
- 281 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).
- 282 Thomas KN, Aggarwal A. Childhood rheumatic diseases: bites not only the joint, but also the heart. *Clin Rheumatol*. 2023;42:2703–15. doi: 10.1007/s10067-023-06621-9
- 283 Shimizu M, Nakagishi Y, Inoue N, *et al.* Interleukin-18 for predicting the development of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Immunol*. 2015;160:277–81. doi: 10.1016/j.clim.2015.06.005
- 284 Andrews A, Hickling P. Thrombosis associated with antiphospholipid antibody in juvenile chronic arthritis. *Lupus*. 1997;6:556–7. doi: 10.1177/096120339700600616
- 285 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
- 286 Carcillo JA, Shakoory B, Castillo L. Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis, Macrophage Activation Syndrome, and Hyperferritinemic Sepsis-Induced Multiple-Organ Dysfunction Syndrome in the Pediatric ICU. In: Mastropietro CW, Valentine KM, eds. *Pediatric Critical Care*. Cham: Springer International Publishing 2019:245–55.
- 287 Yilmaz D., Ritchey A. K. Severe neutropenia in children: a single institutional experience //Journal of Pediatric Hematology/Oncology. – 2007. – Т. 29. – №. 8. – С. 513-518.
- 288 Алексеева Е., Валиева С., Бзарова Т., Семикина Е., Исаева К., Лисицин А., Денисова Р., Чистякова Е., Слепцова Т., Митенко Е. Эффективность и безопасность отечественного рекомбинантного человеческого гранулоцитарного колониестимулирующего фактора при нейтропениях, развивающихся на фоне анти-в клеточной и иммуносупрессивной терапии у больных ювенильным ревматоидным артритом. Вопросы современной педиатрии. 2010;9(4):94-100.
- 289 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.
- 290 Chien Y-L, Huang F-L, Huang C-M, *et al.* Clinical approach to fever of unknown origin in children. *J Microbiol Immunol Infect*. 2017;50:893–8. doi: 10.1016/j.jmii.2015.08.007
- 291 Jog NR, Young KA, Munroe ME, *et al.* Association of Epstein-Barr virus serological reactivation with transitioning to systemic lupus erythematosus in at-risk individuals. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:1235–41. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215361
- 292 Segel, G. B., & Halterman, J. S. (2008). Neutropenia in pediatric practice. *Pediatrics in review*, 29(1), 12.

- 293 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*. 2012;16:R52. doi: 10.1186/cc11256
- 294 Henter J, 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
- 295 Kim BJ, Kim YH, Han JH, Lee SY, Carandang M, Lee DH, Lee S, Choi BY. Outcome of Cochlear Implantation in NLRP3-related Autoinflammatory Inner Ear Disorders. *Otol Neurotol*. 2021 Feb 1;42(2):e168-e171. doi: 10.1097/MAO.0000000000002933. PMID: 33156237.
- 296 Frye WS, Milojevic D. The Role of Psychology in Pediatric Rheumatic Diseases. *Pediatr Clin North Am*. 2022;69:965–74. doi: 10.1016/j.pcl.2022.05.009
- 297 Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Bijl M, *et al.* EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1704–12. doi: 10.1136/ard.2011.150193
- 298 Jansen MHA, Rondaan C, Legger GE, *et al.* EULAR/PRES recommendations for vaccination of paediatric patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: update 2021. *Ann Rheum Dis*. 2023;82:35–47. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-222574
- 299 Кокина М.Ю., Фомина Д.С., Лебедкина М.С., Мутовина З.Ю., Жолобова Е.С., Курбанова С.Х., Наргизян А.К., Фетисова А.Н., Анджель А.Е., Дворяковская Т.М., Шилькрот И.Ю., Алексеева Е.И. Эффективность и безопасность применения двухкомпонентного препарата моноклональных антител к SARS-CoV-2 (тиксагевимаб + цилгавимаб) для доконтактной профилактики новой коронавирусной инфекции у иммунокомпрометированных пациентов детского возраста с ревматическими заболеваниями. Предварительные результаты первого в Российской Федерации проспективного наблюдательного когортного исследования. Вопросы практической педиатрии. 2023; 18(1): 16–26.
- 300 Yilmaz D., Ritchey A. K. Severe neutropenia in children: a single institutional experience //Journal of Pediatric Hematology/Oncology. – 2007. – Т. 29. – №. 8. – С. 513-518.
- 301 Dale DC, Crawford J, Klippel Z, *et al.* A systematic literature review of the efficacy, effectiveness, and safety of filgrastim. *Support Care Cancer*. 2018;26:7–20. doi: 10.1007/s00520-017-3854-x
- 302 Novelli, V., & Holzel, H. (1999). Safety and tolerability of fluconazole in children. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 43(8), 1955-1960.
- 303 Scientific Centre of Children's Health, Moscow, Russian Federation, Alexeeva EI, Denisova RV, *et al.* Intravenous Immunoglobulin in Pediatric Rheumatology Practice. *Curr Pediatr Vopr Sovrem Pediatr*. 2015;14:219–23. doi: 10.15690/vsp.v14i2.1290
- 304 Garcia-Lloret M, McGhee S, Chatila TA. Immunoglobulin Replacement Therapy in Children. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2008;28:833–49. doi: 10.1016/j.iac.2008.07.001
- 305 Rodriguez MM, Wagner-Weiner L. Intravenous Immunoglobulin in Pediatric Rheumatology: When to Use It and What Is the Evidence. *Pediatr Ann*. 2017;46. doi: 10.3928/19382359-20161214-01
- 306 Prasad AN, Chaudhary S. Intravenous immunoglobulin in pediatrics: A review. *Med J Armed Forces India*. 2014;70:277–80. doi: 10.1016/j.mjafi.2013.05.011
- 307 Mulhearn B, Bruce IN. Indications for IVIG in rheumatic diseases. *Rheumatology*. 2015;54:383–91. doi: 10.1093/rheumatology/keu429
- 308 Захарова И.Н., Османов И.М., Творогова Т.М., Горяйнова А.Н., Дмитриева Ю.А., Воробьева А.С., Короид Н.В. Длительная лихорадка у ребенка: в чем причина, как обследовать, лечить или не лечить? Медицинский совет. 2020;(10):151–162. doi: 10.21518/2079-701X-2020-10-151-162.

- 309 El-Nawawy A, El-Kinany H, Hamdy El-Sayed M, *et al.* Intravenous Polyclonal Immunoglobulin Administration to Sepsis Syndrome Patients: A Prospective Study in a Pediatric Intensive Care Unit. *J Trop Pediatr.* 2005;51:271–8. doi: 10.1093/tropej/fmi011
- 310 Gurbanov A, Gün E, Botan E, *et al.* Intravenous Immunoglobulin Use in Pediatric Intensive Care: A Single-Center Experience. 2023.
- 311 Rao S, Abzug MJ, Carosone-Link P, *et al.* Intravenous Acyclovir and Renal Dysfunction in Children: A Matched Case Control Study. *J Pediatr.* 2015;166:1462-1468.e4. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.01.023
- 312 Whitley RJ. Herpes simplex virus in children. *Curr Treat Options Neurol.* 2002;4:231–7. doi: 10.1007/s11940-002-0040-2
- 313 Antiviral Drugs in Children and Adolescents. *Pediatr Infect Dis.* 2020;1:123–8. doi: 10.5005/jp-journals-10081-1221
- 314 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.* 2016;14:34. doi: 10.1186/s12969-016-0095-3
- 315 Zhang S, Zhu Y, Jin Y, *et al.* Difference between Acyclovir and Ganciclovir in the Treatment of Children with Epstein–Barr Virus-Associated Infectious Mononucleosis. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2021;2021:1–6. doi: 10.1155/2021/8996934
- 316 McDiarmid SV, Jordan S, Lee GS, *et al.* PREVENTION AND PREEMPTIVE THERAPY OF POSTTRANSPLANT LYMPHOPROLIFERATIVE DISEASE IN PEDIATRIC LIVER RECIPIENTS1: *Transplantation.* 1998;66:1604–11. doi: 10.1097/00007890-199812270-00006
- 317 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
- 318 Bockemühl J, Roggentin P. Enterale Yersiniosen. Klinische Bedeutung, Epidemiologie, Diagnostik und Prävention [Intestinal yersiniosis. Clinical importance, epidemiology, diagnosis, and prevention]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2004 Jul;47(7):685-91
- 319 Allen V, Longley N. Infections in immunosuppressed travellers with autoimmune inflammatory diseases—a narrative review and advice for clinical practice. *Rheumatology.* 2021;60:3969–76. doi: 10.1093/rheumatology/keab445
- 320 Wiger K., Høiby E. A., Wathne K. O. Infections in immunosuppressed children //Tidsskrift for den Norske Lægeforening: Tidsskrift for Praktisk Medicin, ny Raekke. – 2005. – T. 125. – №. 9. – C. 1168-1172.
- 321 Allen UD. Management of infections in the immunocompromised child: General principles. *LymphoSign J.* 2016;3:87–98. doi: 10.14785/lymphosign-2016-0007
- 322 Acebo J. J. *et al.* Infections in Immunosuppressed Pediatric Patients //Pediatric Surgical Oncology. – Cham : Springer International Publishing, 2023. – C. 1-34.
- 323 Society P. I. D. *et al.* Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Children with and Exposed to HIV //ClinicalInfo. HIV. gov [Internet]. – US Department of Health and Human Services, 2023.
- 324 Patrick C. C. Clinical management of infections in immunocompromised infants and children //(No Title). – 2001.
- 325 Kwiatkowska B, Filipowicz-Sosnowska A. Reactive arthritis. *Pol Arch Intern Med.* 2009;119:60–6. doi: 10.20452/pamw.606
- 326 Belmer SV, Kornienko EA, Volynets GV, *et al.* Diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in children. *Exp Clin Gastroenterol.* 2021;119–27. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-193-9-119-127
- 327 Kotilea K, Cadranel S, Salame A, *et al.* Efficacy and safety of bismuth-based quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication in children. *Helicobacter.* 2021;26:e12825. doi: 10.1111/hel.12825

- 328 Nowalk A, Green M. Epstein-Barr Virus. *Microbiol Spectr*. 2016;4:4.3.47. doi: 10.1128/microbiolspec.DMIH2-0011-2015
- 329 Pneumonia in Immunocompromised Patients: Overview, Causes of Pneumonia, HIV/AIDS. Published Online First: 23 March 2020. <https://emedicine.medscape.com/article/807846-overview#a11>.. (accessed 14 Apr 2020).
- 330 Weyant RB, Kabbani D, Doucette K, *et al*. Pneumocystis jirovecii: a review with a focus on prevention and treatment. *Expert Opin Pharmacother*. 2021;22:1579–92. doi: 10.1080/14656566.2021.1915989
- 331 Douglas AP, Smibert OliviaC, Bajel A, *et al*. Consensus guidelines for the diagnosis and management of invasive aspergillosis, 2021. *Intern Med J*. 2021;51:143–76. doi: 10.1111/imj.15591
- 332 Zhang Y, Milojevic D. Protecting Bone Health in Pediatric Rheumatic Diseases: Pharmacological Considerations. *Pediatr Drugs*. 2017;19:193–211. doi: 10.1007/s40272-017-0219-3
- 333 Kutilek S, Plasilova I, Langer J. Ibandronate in the treatment of pediatric osteoporosis. *Bone Abstr*. Published Online First: 9 June 2015. doi: 10.1530/boneabs.4.P80
- 334 Р.в Д, Иосифовна АЕ, В.г П, *et al*. Эффективность и безопасность ибандроновой кислоты для внутривенного введения при тяжелом системном остеопорозе у больных ювенильным артритом. *Вопросы Современной Педиатрии*. 2011;10:83–8.
- 335 Conklin AI, Hong J. Obesity prevention in corticosteroid-treated patients: Use and effectiveness of strategies for weight management. *Clin Obes*. 2019;9. doi: 10.1111/cob.12312
- 336 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.
- 337 Hansmann S, Lainka E, Horneff G, *et al*. Consensus protocols for the diagnosis and management of the hereditary autoinflammatory syndromes CAPS, TRAPS and MKD/HIDS: a German PRO-KIND initiative. *Pediatr Rheumatol*. 2020;18:17. doi: 10.1186/s12969-020-0409-3
- 338 Alias A, Rodriguez EJ, Bateman HE, *et al*. Rheumatology and oncology: an updated review of rheumatic manifestations of malignancy and anti-neoplastic therapy. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2012;70:109–14.
- 339 Loctin A, Bailly F, Laroche D, *et al*. Clinical interest of bone marrow aspiration in rheumatology: a practice-based observational study of 257 bone marrow aspirations. *Clin Rheumatol*. 2013;32:115–21. doi: 10.1007/s10067-012-2097-y
- 340 Trapani S, Grisolia F, Simonini G, *et al*. Incidence of occult cancer in children presenting with musculoskeletal symptoms: A 10-year survey in a pediatric rheumatology unit. *Semin Arthritis Rheum*. 2000;29:348–59. doi: 10.1053/sarh.2000.5752
- 341 Ćwikła JB. New imaging techniques in reumatology: MRI, scintigraphy and PET. *Pol J Radiol*. 2013;78:48–56. doi: 10.12659/PJR.889138
- 342 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
- 343 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*. 2020;40:771–6. doi: 10.1007/s00296-019-04498-z
- 344 Puxeddu I, Giori L, Rocchi V, *et al*. Hypersensitivity reactions during treatment with infliximab, etanercept, and adalimumab. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012;108:123–4. doi: 10.1016/j.anai.2011.11.004
- 345 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

- 346 Kuemmerle-Deschner JB, Hofer F, Endres T, *et al.* Real-life effectiveness of canakinumab in cryopyrin-associated periodic syndrome. *Rheumatology*. 2016;55:689–96. doi: 10.1093/rheumatology/kev416
- 347 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

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке 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. Шилькрот И.Ю., к.м.н.
4. Дворяковская Т.М., д.м.н.
5. Федоров Е.С., к.м.н.
6. Костик М.М., д.м.н.
7. Никишина И.П., к.м.н.
8. Ушакова С.А., д.м.н., профессор
9. Ульянова Е.А., к.м.н.
10. Глазырина Г.А., к.м.н.
11. Жолобова Е.С., д.м.н., профессор
12. Сударева О.О., к.м.н.
13. Игишева Л.Н., д.м.н., доцент
14. Лигостаева Е.А., к.м.н.
15. Малиевский В.А., д.м.н., профессор
16. Криулин И.А., старший научный сотрудник
17. Криулина Т. Ю., младший научный сотрудник

Рабочая группа Ассоциации медицинских генетиков:

1. Куцев С.И., д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН
2. Захарова Е.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-аллергологи-иммунологи
10. Медицинские психологи
11. Студенты медицинских ВУЗов
12. Обучающиеся в ординатуре

Описание методов, использованных для формирования рекомендаций

Для сбора/селекции доказательств проведены систематический поиск и отбор публикаций по вопросам, отраженным в представленных рекомендациях, в библиографических базах PubMed, Google Scholar, Cochrane library, EMBASE, e-library. При нулевом результате систематического поиска и отбора публикаций в указанных базах данных также дополнительно проводился поиск с использованием поисковых систем Яндекс и Google. Разногласия относительно включения публикации разрешались с привлечением третьего исследователя. Глубина поиска – без ограничений.

Рекомендации были сформированы консенсусом экспертов-членов рабочей группы исходя из результатов проведенного обзора публикаций с учетом соотношения пользы и риска для пациентов, клинико-эпидемиологических особенностей российской популяции пациентов, а также особенностей организации медицинской помощи в Российской Федерации в соответствии со шкалами оценки уровней достоверности доказательств и убедительности рекомендаций. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

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. От детских врачей-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.

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.

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, медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (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, медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, 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. 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
2	Анакинра**	Через 3 месяца с момента начала лечения. Далее – каждые 6 месяцев

¹Коррекция терапии проводится на любом этапе лечения при ее неэффективности и/или небезопасности

Приложение Б. Алгоритмы действий врача
Схема 1



Схема 2

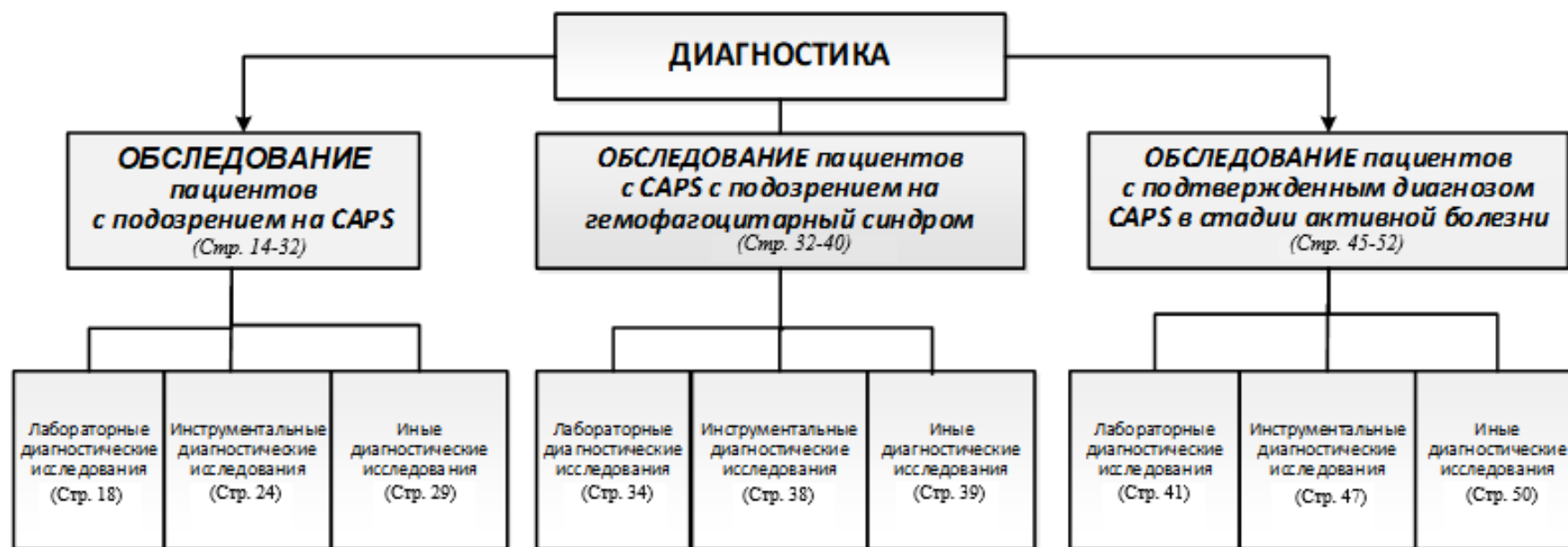


Схема 3

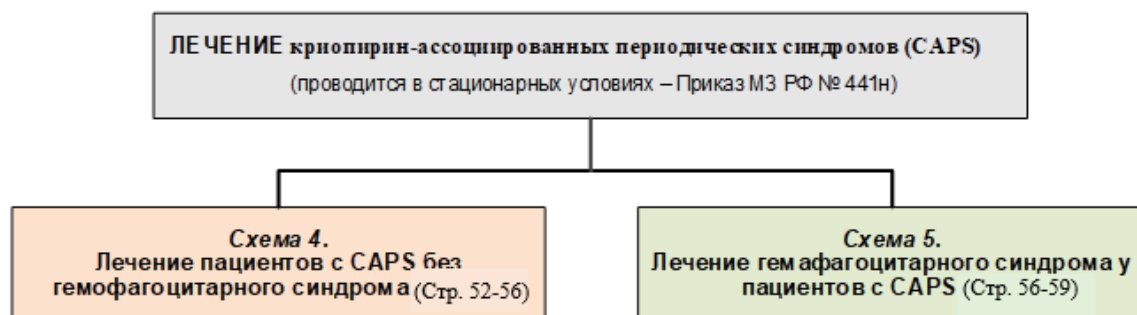


Схема 4

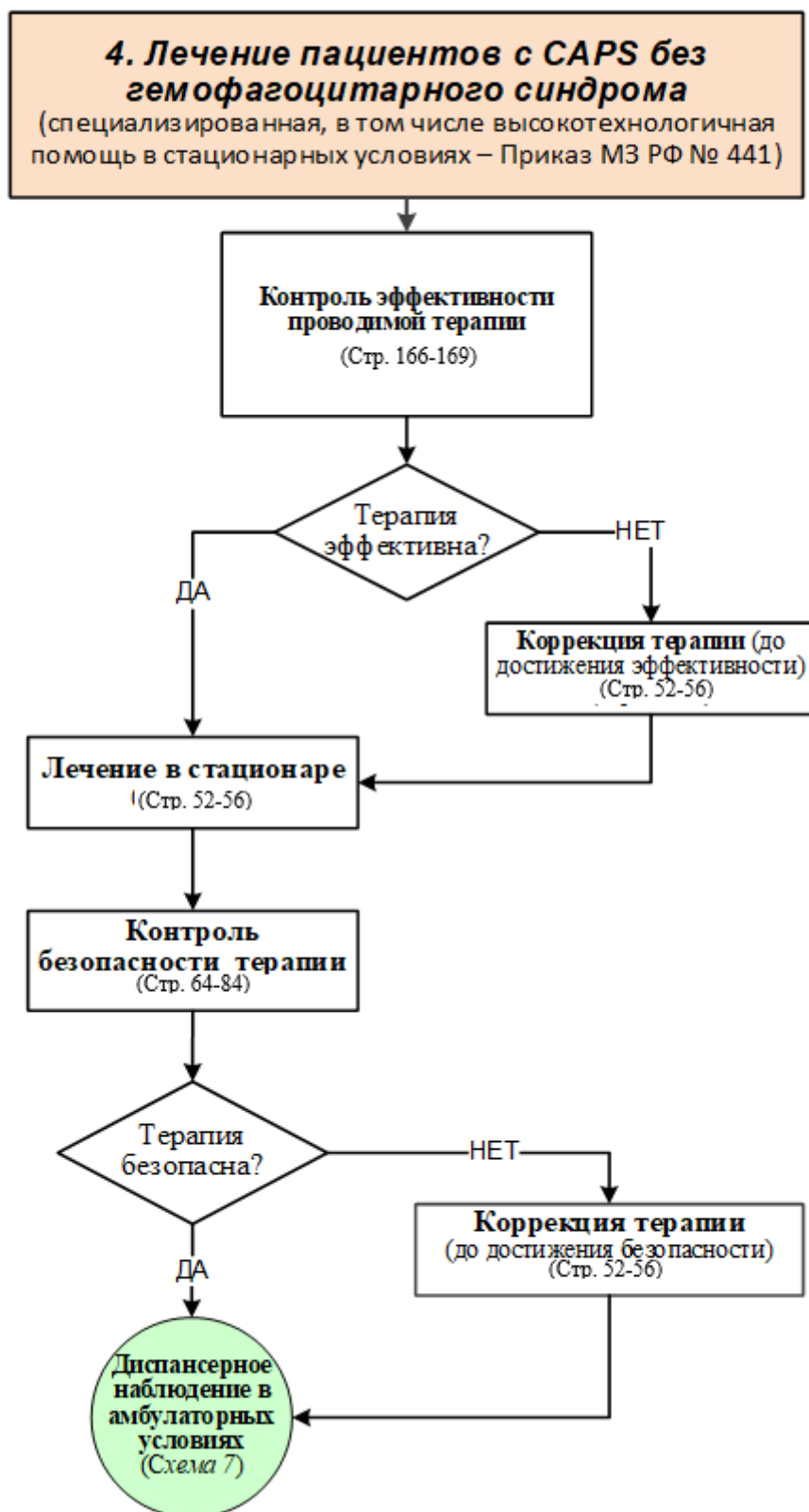


Схема 5

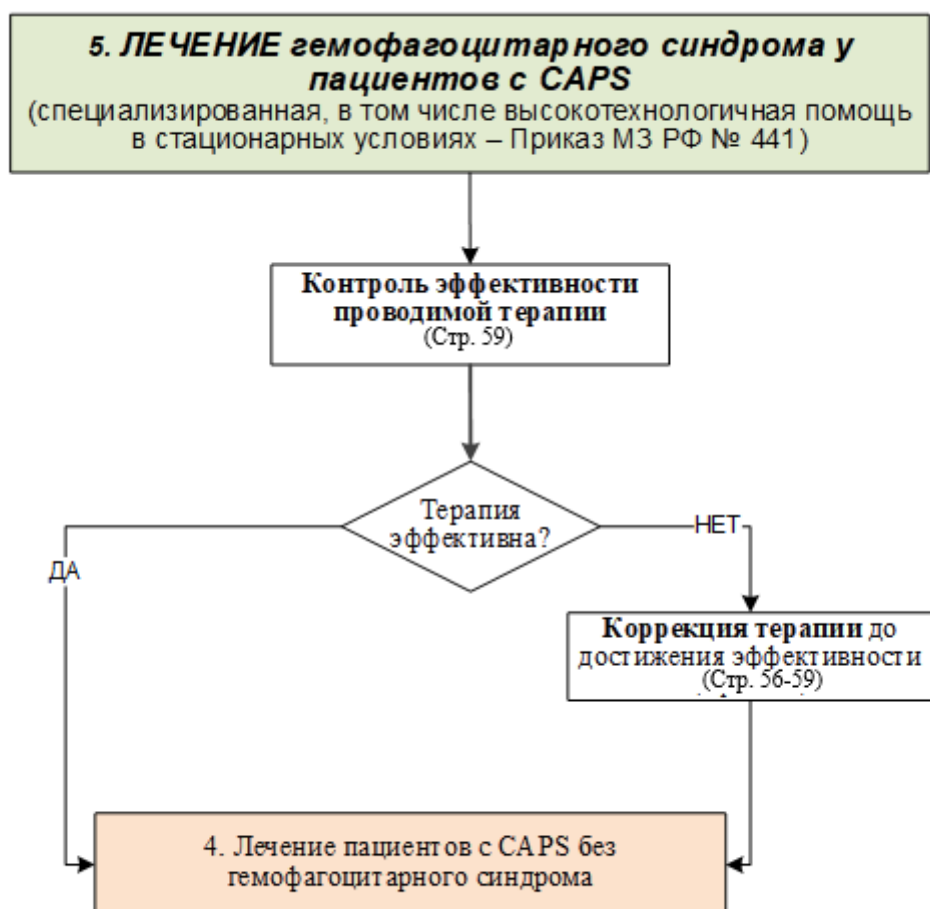


Схема 6

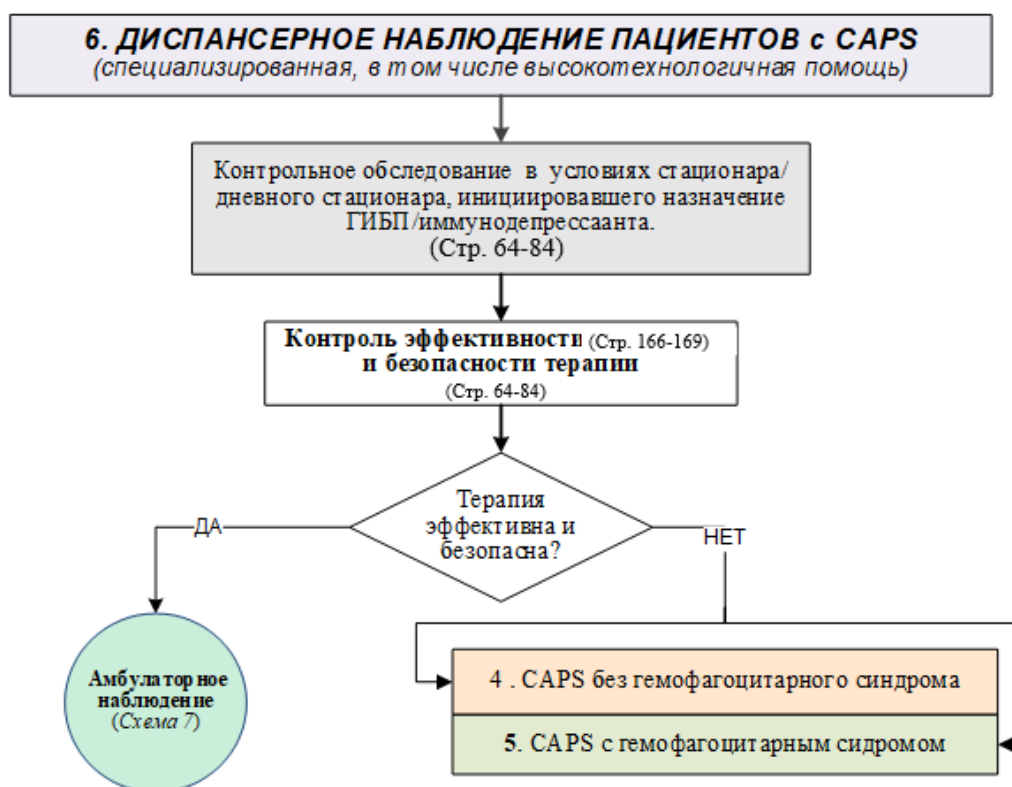
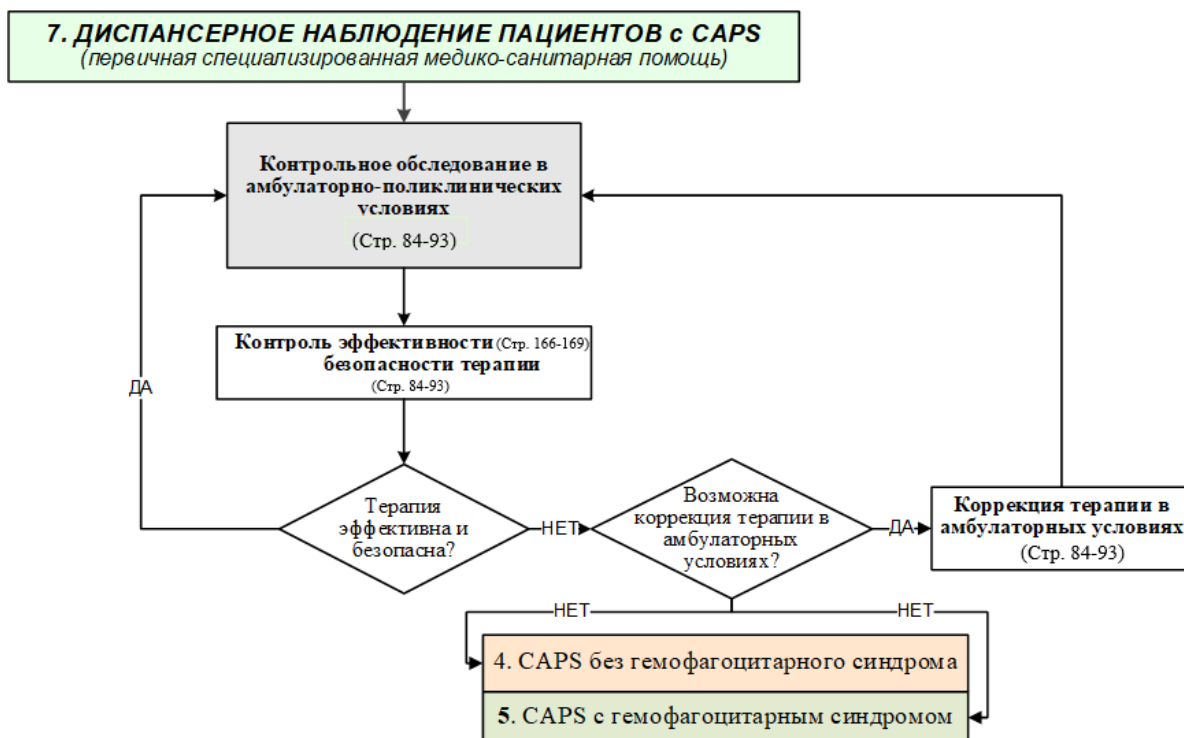


Схема 7



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 такие симптомы, как лихорадка, кожная сыпь, напоминающая 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 пациенты с 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?

CAPS очень редкое заболевание, поражающее только несколько человек на миллион, но весьма вероятно, что эта оценка занижена. CAPS встречается по всему миру.

Почему возникает заболевание?

Заболевания группы CAPS 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 CAPS.

Мутации могут быть патогенными, 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 родиться 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 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). Временами 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 пациентов с 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

Какие исследования необходимы?

В момент постановки диагноза необходимо исключить заболевания, которые протекают с похожими клиническими проявлениями (инфекционные, аллергические заболевания, острый и хронический остеомиелит, воспалительные заболевания кишечника, другие ревматические заболевания и др.). Для этого проводится полное обследование, включающее комплекс лабораторных и инструментальных исследований, перечень которых определяет ваш врач-ревматолог в соответствии с клиническими рекомендациями.

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.

Какие средства для лечения существуют?

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.

Канакинумаб является еще одним препаратом, подавляющим ИЛ-1. Он одобрен управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) и Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) для лечения пациентов с 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 пациентов с CAPS. Ввиду генетического характера заболевания можно предположить, что фармакологическая блокада ИЛ-1 должна поддерживаться в течение длительного времени, если не всю жизнь.

Нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты (НПВП)

НПВП – средства для симптоматического противовоспалительного и антипиретического (понижающего температуру) лечения; «симптоматическое» значит, что они не способны вызвать ремиссию заболевания, а лишь купируют симптомы, связанные с воспалением. Наиболее часто применяются диклофенак, нимесулид, мелоксикам, ибупрофен, парацетамол. НПВП обычно хорошо переносятся детьми. Среди побочных эффектов – дискомфорт в области желудка, который чаще встречается у взрослых, чем у детей. Иногда один НПВП может быть эффективен в том случае, когда другой недостаточно эффективен. Комбинирование различных НПВП не показано. Оптимальное воздействие на воспаление суставов отмечается через несколько недель после начала лечения.

Глюкокортикоиды

Глюкокортикоиды являются наиболее эффективными из доступных противовоспалительных препаратов, но их использование ограничено тем, что длительное их применение сопровождается рядом серьезных побочных явлений, в том числе остеопорозом и замедлением роста. Тем не менее, преимуществом глюкокортикоидов является то, что их можно применять для лечения системных симптомов, которые не поддаются другому лечению, при жизнеугрожающих системных осложнениях, а также как «переходное» лечение в острый период заболевания и в период ожидания появления эффекта от действия препаратов второй линии.

Другие способы лечения

Реабилитация

Реабилитация является важным компонентом лечения. Она включает соответствующие упражнения. Реабилитация должна начинаться на ранней стадии и проводиться рутинно для улучшения или сохранения состояния суставов и мышц.

Каковы основные побочные эффекты лечения?

Препараты, используемые при лечении CAPS, как правило, хорошо переносятся. Непереносимость со стороны желудка – самое частое побочное действие НПВП (которые именно поэтому необходимо принимать с пищей) – у детей отмечается менее часто, чем у взрослых. НПВП могут вызывать повышение уровня некоторых ферментов печени в крови, но это редкое явление при приеме препаратов.

Длительное применение ГК в высоких дозах сопровождается рядом значимых побочных эффектов. Они включают задержку роста и остеопороз. Высокие дозы ГК вызывают заметное повышение аппетита, что в свою очередь может привести к ожирению. Поэтому важно поощрять детей есть пищу, которая может удовлетворить их аппетит без увеличения потребления калорий.

ГИБП, как правило, хорошо переносятся, по крайней мере, в первые годы лечения. Пациентов необходимо тщательно контролировать на предмет возможного возникновения инфекций или других нежелательных явлений. Тем не менее, важно понимать, что опыт применения лекарственных средств, используемых для лечения CAPS, ограничен количественно и по времени (биологические препараты стали доступны только с 2000 года).

Когда необходимо начинать лечение?

В настоящее время существуют отечественные, международные и национальные рекомендации, которые помогут врачам и семьям выбрать лечение. Лечение должно быть назначено сразу после установления диагноза.

Как долго необходимо продолжать лечение?

Лечение длительное. Его продолжительность определяется лечащим врачом на основании состояния пациента.

Можно ли лечить или излечить это заболевание?

Для пациентов с CAPS в настоящий момент существуют высоко эффективные методы лечения. Но 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.

Каков долгосрочный прогноз заболевания?

Долгосрочный прогноз FCAS хороший, но на качество жизни могут сказываться повторяющиеся эпизоды лихорадки. При синдроме MWS на долгосрочный прогноз может повлиять развитие амилоидоза и нарушение функции почек. Глухота также является значимым долгосрочным осложнением. У пациентов с CINCA/NOMID в ходе болезни может нарушаться способность к росту. При CINCA/NOMID долгосрочный прогноз зависит от тяжести неврологических, нейросенсорных, суставных поражений и начала терапии. Гипертрофические артропатии могут приводить к серьезной инвалидизации. У тяжелых пациентов не исключена преждевременная смерть. Лечение блокаторами ИЛ-1 значительно улучшает прогноз при CAPS.

Как насчет нетрадиционных методов лечения/дополнительной терапии?

Есть много дополнительных и альтернативных методов лечения, и это может ввести в заблуждение пациентов и их семьи. Подумайте хорошенько о рисках и преимуществах применения такой терапии, поскольку ее эффективность не доказана и может обходиться дорого как в плане времени, нагрузки на ребенка, так и в денежном выражении. Если вы хотите разобраться в возможностях дополнительных и альтернативных методов лечения, пожалуйста, обсудите эти варианты со своим детским ревматологом. Некоторые методы лечения способны взаимодействовать с обычными лекарствами. Большинство врачей не будут против альтернативных методов лечения при условии, что вы будете следовать рекомендациям врача.

Очень важно не прекращать прием лекарств, прописанных врачом. Когда лекарства, такие как ГК, необходимы, чтобы держать болезнь под контролем, то прекращение их приема может оказаться очень опасным, если заболевание по-прежнему находится в активной фазе. Пожалуйста, обсудите вопросы, которые вас беспокоят в отношении назначенного препарата, с врачом вашего ребенка.

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?

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, контактом с холодом.

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. Не рекомендована вакцинация живыми вакцинами.

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 возможные побочные эффекты биологических препаратов на плод. Перед планированием беременности целесообразна консультация генетика.

Приложение Г1-ГN. 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

Назначение: оценка активности заболевания

Содержание (шаблон):

Идентификационный номер		Возраст				Месяц				Год			
Симптомы аутовоспалительного заболевания, возникшие в течение сегодняшнего дня													
Дни	Повышение температуры тела $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (100,4 $^{\circ}\text{F}$)	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)	(m)	
Оценка симптомов:	0/1	0/1/имеется/отсутствует	0/1/имеется/отсутствует	0/1/имеется/отсутствует	0/1/имеется/отсутствует	0/1/имеется/отсутствует	0/1/имеется/отсутствует	0/1/имеется/отсутствует	0/1/имеется/отсутствует	0/1/имеется/отсутствует	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

Назначение: оценка активности заболевания

Содержание (шаблон):

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

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

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

Назначение: оценка активности заболевания

Содержание (шаблон):

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	½
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 Р(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 перцентиля 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 партнера.

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».

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.