

Клинические рекомендации «Юношеский артрит с системным началом»

Министерство здравоохранения Российской Федерации · № 26_4

• Действующий акт

(одобрены Минздравом России)

Примечание

Текст документа приведен в соответствии с публикацией на сайте <https://minzdrav.gov.ru/> по состоянию на 30.01.2025.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

ЮНОШЕСКИЙ АРТРИТ С СИСТЕМНЫМ НАЧАЛОМ

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: M08.2

Год утверждения (частота пересмотра): 2024

Пересмотр не позднее: 2026

ID: 26_4

Возрастная категория: Дети

Специальность:

Разработчик клинической рекомендации

Ассоциация детских ревматологов

Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава России

Список сокращений

АКР — Американская коллегия ревматологов

АКРпеди — Педиатрические критерии Американской коллегии ревматологов

АЛТ — Аланинаминотрансфераза

АНФ — Антинуклеарный фактор

АНЦА — Антинейтрофильные цитоплазматические антитела (антитела к цитоплазме нейтрофилов)

АСТ — Аспартатаминотрансфераза

АЦЦП — Антитела к циклическому цитруллинсодержащему пептиду

ВАШ — Визуальная аналоговая шкала

ВЗК — Воспалительные заболевания кишечника

ВВИГ — Иммуноглобулин человека нормальный (Код АТХ: J06BA — иммуноглобулины нормальные человеческие)

ГИБП — Генно-инженерные биологические препараты (Коды АТХ: L01XC — моноклональные антитела, L04AC — ингибиторы интерлейкина)

ГК — Глюкокортикоиды (Код АТХ: N02AB)

ГГТ — Гамма-глутамилтрансфераза

ГФС — Гемофагоцитарный синдром

ДНК — Дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖКТ — Желудочно-кишечный тракт

ИЛ — Интерлейкин

КТ — Компьютерная томография

КК — Креатинкиназа

ЛДГ — Лактатдегидрогеназа

ЛФК — Лечебная физкультура

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

МРТ — Магнитно-резонансная томография

НПВП — Нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты (Код АТХ М01А)

ОПП — Острое почечное повреждение

ОРИ — Острая респираторная инфекция

ПЭТ — Позитронная эмиссионная томография

РДС — Респираторный дистресс-синдром

РФ — Ревматоидный фактор

РФП — Радиофармпрепарат (Код АТХ V09: Диагностические радиофармацевтические средства, V10: Терапевтические радиофармацевтические средства)

СОЭ — Скорость оседания эритроцитов

СРБ — С-реактивный белок

СФМ — Система фагоцитирующих мононуклеаров

сЮИА — Системный ювенильный идиопатический артрит

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

УДД — Уровень достоверности рекомендаций

УЗИ — Ультразвуковое исследование

УУР — уровень убедительности рекомендаций

ФК — Функциональный класс

ФНО — Фактор некроза опухоли

ЦМВ — Цитомегаловирус

ЩФ — Щелочная фосфатаза

ЭГДС — Эзофагогастродуоденоскопия

ЭКГ — Электрокардиография

ЭхоКГ — Эхокардиография

ЮА — Юношеский артрит

СINCA — Младенческое мультисистемное воспалительное заболевание

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

ILAR — International League of Associations for Rheumatology (Международная Лига Ревматологических Ассоциаций)

MKD — Мевалоновая ацидурия

MWS — Синдром Макла-Уэлса

PAPA — 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 гена рецептора фактора некроза опухолей

Расшифровка примечаний

...** — 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

Ювенильный [лат. Juvenilis — молодой, юный] — свойственный молодежи; молодой, юношеский.

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.

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

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

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.

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

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

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

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.

Анкилозирующий спондилит (АС) – 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

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.

Синдром Рейтера – заболевание, характеризующееся воспалительным поражением мочеполового тракта, суставов и глаз. Синдром Рейтера относится к группе реактивных артритов – негнойных «стерильных» воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата, спровоцированных внесуставным инфекционным процессом, главным образом мочеполового или кишечного тракта.

Нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты (Код АТХ M01A) – группа лекарственных препаратов, обладающих обезболивающим, жаропонижающим и противовоспалительным эффектами. Подразделяются на селективные (с-НПВП) и неселективные (н-НПВП) ингибиторы фермента циклооксигеназы.

Генно-инженерные биологические препараты (Код АТХ L01XC – моноклональные антитела, L04AC – ингибиторы интерлейкина, L04AB – ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (фно-альфа)) – группа лекарственных средств биологического происхождения, в том моноклональные антитела (химерные, гуманизированные, полностью человеческие) и рекомбинантные белки (обычно включают Fc фрагмента IgG человека), полученные с помощью методов генной инженерии, характеризующиеся селективным действием на определенные механизмы развития хронического воспаления, специфически подавляющие иммуновоспалительный процесс и замедляющие прогрессирование деструкции суставов.

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

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Юношеский артрит с системным началом (син.: системный ювенильный идиопатический артрит, сЮИА; системный юношеский артрит, сЮА) – это артрит одного и более суставов, который сопровождается (или, которому предшествует) подтвержденной перемежающейся лихорадкой

продолжительностью не менее 3-х дней в течение минимум 2-х недель в сочетании с одним или более из перечисленных признаков:

- кратковременная (летучая) эритематозная сыпь;
- генерализованная лимфаденопатия;
- гепатомегалия и (или) спленомегалия;
- серозит (перикардит, и (или) плеврит, и (или) перитонит) [1 - 3].

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

Юношеский артрит с системным началом — мультифакторное заболевание с неизвестной этиологией и иммуноагрессивным патогенезом [1, 4, 5].

На ранней стадии центральным звеном патогенеза сЮА является активация врожденного звена иммунитета. Первичный антиген не известен, он может быть вирусным или бактериальным, а также стресс-сигналом. Распознавание и взаимодействие PAMPs (pathogen associated molecular patterns, патоген-ассоциированные молекулярные паттерны), и DAMPs (damage associated molecular patterns, молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением), которыми являются АТФ, нуклеиновые кислоты и др., а также белков S100 с мембранными рецепторами TLR4 (толл-подобный рецептор 4) клеток миелоидного ряда приводит к активации фактора транскрипции NF- κ B, его транслокации в ядро клетки с последующей активацией большого числа генов, кодирующих продукцию антимикробных пептидов, провоспалительных цитокинов, стресс-белков и ко-стимуляционных молекул (фактор некроза опухоли, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-18, CD80, CD86, CD40 и др.), а также антиапоптотических белков [1, 4, 5].

Провоспалительные цитокины, в первую очередь ИЛ-1 и ИЛ-18, по принципу обратной связи также активируют транскрипционный фактор NF- κ B, что в свою очередь приводит к персистирующему воспалительному ответу и развитию клинических и лабораторных проявлений сЮА (лихорадка, коагулопатия, повышенная сосудистая проницаемость, синовит, синтез белков острой фазы, лейкоцитоз, тромбоцитоз) [1, 4, 5].

С гиперпродукцией провоспалительных цитокинов связывают развитие клинических проявлений болезни (лихорадка, полиморфная сыпь, серозит, увеличение размеров печени, селезенки и лимфатических узлов, деструктивный артрит; вторичный гемофагоцитарный синдром (вГФС), остеопороз) и патологических изменений лабораторных показателей (лейкоцитоз, тромбоцитоз, гиперпродукция амилоида А, гаптоглобина, С-реактивного белка (СРБ), фибриногена) [1, 4, 5].

ИЛ-1 — один из центральных провоспалительных цитокинов, гиперпродукция которого «запускает» сЮА. Имеется две формы цитокина: ИЛ-1 α и ИЛ-1 β . Доминирующей формой у человека является ИЛ-1 β . Биологические свойства ИЛ-1 α и ИЛ-1 β сходны. ИЛ-1 β регулирует воспалительные и иммунные процессы, стимулирует пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, синтез других цитокинов, синтез гепатоцитами белков острой фазы, является мощным пирогеном, вызывая развитие гипервоспалительной реакции при сЮА. С гиперпродукцией ИЛ-1 β также связывают развитие вГФС [1, 4, 5].

ИЛ-6 — цитокин, который синтезируется лимфоцитами, моноцитами, фибробластами и другими клетками в ответ на активацию Toll рецепторов, опосредованную молекулярными паттернами, ассоциированными с патогенами и повреждением клеток. Системные эффекты ИЛ-6 обеспечивают активацию гипоталамо-гипофизарной системы, усиление термогенеза и развитие лихорадки; формирование острофазового ответа, характеризующегося гиперпродукцией СРБ, амилоида А, гепсидина, фибриногена, ферритина, что приводит к развитию гипервоспалительной реакции. ИЛ-6 стимулирует секрецию гепатоцитами гепсидина, который уменьшает всасывание железа в кишечнике и ингибирует его высвобождение из макрофагов, что является причиной развития дефицита железа для эритропоэза и причиной развития анемии. В повышенных концентрациях ИЛ-6 блокирует выработку адренокортикотропного гормона, кортизола и гормона роста, что приводит к развитию усталости, сонливости, депрессии, когнитивным расстройствам и отставанию в росте у детей с сЮА [1, 4, 5].

При воздействии триггерного фактора (вирусной и/или бактериальной инфекции) у пациентов с сЮИА развивается пироптоз – провоспалительная гибель клетки. Пироптоз запускается при связывании PAMPs вируса или DAMPs, образующихся при повреждении вирусом клеток, с Nod-подобным мембранным рецептором, который является компонентом инфламасомы NLRP3, состоящей из сенсора (рецептор NLRP3), адаптера (апоптоз-ассоциированный белок, ASC) и эффектора (прокаспазы-1). Инфламасома NLRP3 активирует классический воспалительный сигнальный каскад каспазы-1, которая стимулирует гиперпродукцию провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-18 из молекул-предшественников и расщепляет газдермин D. При этом N-концевой домен газдермина D образует поры в плазматической мембране, через которые во внеклеточное пространство высвобождается содержимое клетки (DAMPs) с последующим развитием и усилением воспалительной реакции, и уничтожением инфицированных клеток. Под действием PAMPs и DAMPs может активироваться и неклассический сигнальный путь через каспазы-4, -5 и -11, которые также расщепляют газдермин D с последующим развитием пироптоза. В результате программируемой гибели клеток происходит высвобождение цитокинов ИЛ-1, ИЛ-18, ИФН- γ , что в свою очередь является пусковым механизмом для развития ВГФС, который является следствием неконтролируемой экспансии Т-лимфоцитов и макрофагов на фоне сниженной цитолитической активности NK-клеток и CD8⁺ Т-лимфоцитов [1, 4, 5].

В так называемой артритической стадии сЮА, сопровождающейся развитием стойкого полиартрита, наряду с активацией врожденного иммунитета, активируется приобретенное звено иммунитета, что сопровождается пролиферацией Th17 лимфоцитов, гиперпродукцией ИЛ-17, ИЛ-1, ФНО-альфа и др. провоспалительных цитокинов, вырабатываемых при активации адаптивного звена иммунитета [1, 4, 5].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Истинная распространенность сЮА в мире не известна. В Европе она составляет 0,3 – 0,8 на 100 000 детей в возрасте до 16 лет. Доля сЮА в структуре юношеского артрита составляет от 5% до 15% в Северной Америке и Европе, 50% – в Японии [1, 4, 5].

В Федеральном регистре лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, гемолитико-уремическим синдромом, юношеским артритом с системным началом, мукополисахаридозом I, II и VI типов, апластической анемией неуточненной, наследственным дефицитом факторов II (фибриногена), VII (лабильного), X (стюарта-прауэра), лиц после трансплантации органов и (или) тканей Министерства здравоохранения Российской Федерации зарегистрировано 2081 человек с сЮА, среди них – 1310 детей с сЮА, что составляет 3,5% в структуре юношеского артрита.

Системный ЮА развивается у детей в возрасте от 0 до 18 лет. Пик заболеваемости приходится на возраст 1 – 5 лет. Мальчики и девочки болеют с одинаковой частотой. Сезонность не прослеживается [1, 3 - 5].

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

В МКБ Юношеский артрит с системным началом кодируется в разделе «Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (M00 – M99)» – M08.2.

В соответствии с МКБ-10 устанавливается диагноз «Юношеский артрит с системным началом (M08.2) с активными/неактивными системными проявлениями, с активным/неактивным артритом (олиго-/полиартрит)». При формулировании диагноза обязательно указываются следующие данные:

- степень активности заболевания (0 – 3): высокая (3), средняя (2), низкая (1), отсутствие активности (0) на фоне терапии/без терапии, отсутствие/наличие нарушения функции разной степени выраженности (функциональный класс [ФК] 1 – 4);
- рентгенологическая стадия (1 – 4), отсутствие/наличие прогрессирования заболевания; отсутствие/наличие обострений заболевания (число обострений в год);

- необходимость коррекции терапии, возможность достижения ремиссии только при применении иммуносупрессивной терапии препаратами нескольких (2 и более) фармакотерапевтических групп (за исключением нестероидных противовоспалительных препаратов [НПВП]), в том числе генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП);
- наличие осложнений заболевания, осложнений от проводимой медикаментозной терапии.

Примеры диагнозов:

1. Юношеский артрит с системным началом (M08.2) с отсутствием или незначительным нарушением функции суставов; рентгенологическая стадия I, отсутствие прогрессирования заболевания; с отсутствием или наличием обострений (не более 1 раза в год), 0 или I степень активности воспалительного процесса на фоне терапии; ФК I; отсутствие осложнений заболевания от проводимой медикаментозной терапии (НПВП).
2. Юношеский артрит с системным началом (M08.2) с умеренным нарушением функции суставов (ФК II степени); рентгенологическая стадия II; прогрессирующее течение заболевания: обострения 2-4 раза в год, сохраняющаяся активность воспалительного процесса I или II степени на фоне иммуносупрессивной терапии; необходимость коррекции терапии, возможность достижения ремиссии только при применении иммуносупрессивной терапии препаратами нескольких (2 и более) фармакотерапевтических групп (за исключением НПВП), в том числе ГИБП; наличие осложнений заболевания и проводимой медикаментозной терапии.
3. Юношеский артрит с системным началом (M08.2) с выраженным нарушением статодинамической функции, вследствие поражения суставов; рентгенологическая стадия II или III, прогрессирующее течение заболевания; частые длительные обострения (более 4 раз в год), ФК II или III; сохраняющаяся активность воспалительного процесса 2 или 3 степени на фоне иммуносупрессивной терапии; возможность достижения ремиссии только при применении иммуносупрессивной терапии препаратами нескольких (2 и более) фармакотерапевтических групп (за исключением НПВП); в том числе ГИБП; наличие осложнений заболевания и проводимой медикаментозной терапии.
4. Юношеский артрит с системным началом (M08.2) со значительно выраженными нарушениями статодинамических функций, обусловленные поражением суставов; рентгенологическая стадия III или IV; быстро прогрессирующее течение заболевания; активность воспалительного процесса 3 степени; ФК III или IV; низкая эффективность или резистентность к проводимой иммуносупрессивной терапии препаратами нескольких фармакотерапевтических групп (2 и более, включая ГИБП); наличие необратимых осложнений заболевания и проводимой медикаментозной терапии.

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

В соответствии с классификацией ILAR – заболевание классифицируется как системный ювенильный идиопатический артрит (сЮИА).

Американская коллегия ревматологов (АКР, 2021) выделяет следующие варианты заболевания [6]:

- системный ЮИА (юношеский артрит с системным началом) без ГФС;
- системный ЮИА (юношеский артрит с системным началом) с ГФС.

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

Основными клиническими проявлениями являются: фебрильная лихорадка, пятнистая, пятнисто-папулезная сыпь, артралгия, миалгия и/или олиго-, полиартрит, увеличение периферических лимфузлов, и/или печени и/или селезенки, и/или полисерозит.

Лихорадка. Температура тела поднимается $\geq 39^{\circ}\text{C}$ однократно или дважды в день в любое время дня, но чаще ближе к вечеру; как правило сопровождается появлением или усилением сыпи, проливным потом, редко ознобом; быстро нормализуется или опускается ниже нормальных значений, особенно в ранние утренние часы; в дебюте болезни может не носить типичного для сЮА характера, а клиническая картина часто неотличима от сепсиса. На высоте

лихорадки самочувствие ребенка страдает, при снижении температуры тела – нормализуется [1, 3 - 5, 7].

Сыпь. Как правило, сыпь при сЮА пятнистая и/или пятнисто-папулезная, и/или линейная, редко уртикарная или геморрагическая (при гемофагоцитарном синдроме). Размер пятен достигает 2-5 мм. Пятна обычно окружены бледным ободком, в центре элементов более крупного размера формируется очаг просветления. Сыпь не сопровождается зудом, не стойкая, появляется и исчезает, не оставляя следа, в течение короткого времени, усиливается на высоте лихорадки, локализуется преимущественно в области суставов, на лице, боковых поверхностях туловища, ягодицах и конечностях [1, 3 - 5, 7].

Васкулит. Как правило, развивается ладонный и/или подошвенный капиллярит, обуславливающий цианотичную окраску ладоней и стоп, «мраморность» кожных покровов. Возможны локальные ангионевротические отеки, чаще локализующиеся в области кисти [1, 3 - 5, 7].

Лимфаденопатия. В большинстве случаев выявляется увеличение лимфатических узлов практически всех групп до 4 – 6 см в диаметре. Лимфатические узлы, как правило, подвижные, безболезненные, не спаянные между собой и с подлежащими тканями, мягко- или плотноэластической консистенции [1, 3 - 5, 7].

Поражение сердца. Перикардит развивается у 40% пациентов, в большинстве случаев у детей старшего возраста вне зависимости от пола, возраста дебюта заболевания и тяжести суставного синдрома; может предшествовать манифестации артрита, как правило, развивается на высоте обострения системных проявлений в любые сроки болезни; часто протекает бессимптомно, но может сопровождаться одышкой, болью в области сердца, усиливающейся в горизонтальном положении, иррадиирующей в спину, плечи, шею. Длительность эпизода составляет 1 – 8 нед. При физикальном осмотре выявляются приглушенность сердечных тонов, тахикардия, расширение границ относительной сердечной тупости, шум трения перикарда. В большинстве случаев перикардит не сопровождается снижением вольтажа зубцов, подъемом сегмента ST, инверсией зубца Т на электрокардиограмме и диагностируется только при эхокардиографии. Тампонада сердца – редкое, но серьезное осложнение перикардита. Хронический рестриктивный перикардит возникает редко.

Миокардит развивается значительно реже, чем перикардит, может сопровождаться кардиомегалией и сердечной недостаточностью.

Эндокардит не типичен для сЮА [1, 3 - 5, 7].

Поражение легких. Поражение паренхимы легких наблюдается редко. Плеврит обычно развивается в сочетании с перикардитом, часто носит бессимптомный характер и диагностируется при проведении инструментальных исследований [1, 3 - 5, 7].

Поражение печени и селезенки. Спленомегалия наиболее выражена в первые годы заболевания. Увеличение селезенки может быть значительным, но при этом не сопровождается нейтропенией.

Умеренная или выраженная гепатомегалия при сЮА встречается достаточно часто. Прогрессирующая гепатомегалия характерна для вторичного амилоидоза. В ряде случаев развивается жировая дистрофия печени, связанная с применением глюкокортикоидов. Повышение уровня печеночных трансаминаз наблюдается примерно у 25% пациентов в дебюте заболевания. Быстрое повышение активности АСТ, ЛДГ, АЛТ, ГГТ и ЩФ характерно для развития ГФС.

Цитоллиз является проявлением токсического влияния на печень НПВП, иммунодепрессантов и генно-инженерных биологических препаратов [1, 3 - 5, 7].

Поражение нервной системы. Поражение центральной нервной системы (ЦНС) у пациентов с сЮА встречается редко, но значительно повышает риск летального исхода. Развитие энцефалопатии, судорог и внутримозговых кровоизлияний наблюдается при вторичном гемофагоцитарном синдроме. Случаи летального исхода наблюдались у пациентов с асептическим менингитом, нейтрофильным плеоцитозом спинномозговой жидкости и отеком

мозга, связанным с быстрым развитием гипонатриемии, вероятно, ассоциированной с неадекватной секрецией антидиуретического гормона. Риск развития гипонатриемии отмечается у пациентов с резким повышением температуры тела и рвотой. Одним из проявлений поражения ЦНС у детей с сЮА является незначительное повышение внутричерепного давления [1, 3 - 5, 7].

Поражение суставов. Артрит может отсутствовать в дебюте заболевания и проявляться по мере его прогрессирования, у подавляющего большинства детей – в течение первых 3 месяцев.

Суставной синдром характеризуется развитием полиартрита, моно- и олигоартрит встречаются редко. Наиболее часто в процесс вовлекаются лучезапястные, коленные и голеностопные суставы. Более чем у 50% больных поражаются также шейный отдел позвоночника, мелкие суставы кистей и челюстно-височные суставы. В ряде случаев на протяжении нескольких месяцев, а иногда лет суставной синдром не выражен и проявляется артралгиями. В отдельных случаях развивается тяжелый полиартрит с выраженной функциональной недостаточностью суставов, резистентный к противоревматической терапии. У пациентов с полиартритом нередко развиваются теносиновиты и синовиальные кисты [1, 3 - 5, 7].

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

2.1. Обследование пациентов с подозрением на юношеский артрит с системным началом

2.1 Жалобы и анамнез

Жалобы на повышение температуры тела выше 38 °С от одного до нескольких раз в сутки, высыпания на коже, усиливающиеся на высоте лихорадки, слабость, плохое самочувствие на высоте лихорадки, боли в мышцах, боли и/или припухлость в суставах и/или утреннюю скованность.

- Рекомендуется проведение анализа гинекологического и акушерского анамнеза матерей всех пациентов с подозрением на сЮА с целью выявления факторов, предрасполагающих к развитию заболевания [1, 3 - 5, 7 - 9].

(УДД 5, УУР С)

Комментарии: выяснение наличия урогенитальных и других инфекций (хламидийной, микоплазменной, цитомегаловирусной, герпетической, вируса Эпштейна-Барр и др.), которые могут быть триггерами сЮА у ребенка, до и во время беременности. Данные о течении предыдущих беременностей. Необходимо выяснить, имели ли место внутриутробная гибель плода, хроническое невынашивание беременности, преждевременные роды, первичное или вторичное бесплодие. Все эти патологии могут быть следствием внутриутробного инфицирования плода, в частности вирусной и бактериальной инфекцией. Данные о течении настоящей беременности (вредности, с которыми мать имела дело во время беременности, гестозы первой и второй половины, угрозы прерывания на ранних и поздних сроках, анемия беременных, перенесенные заболевания во время беременности). Данные о течении родов (своевременность родов, длительность безводного промежутка, длительность первого и второго периодов родов, характер околоплодных вод, своевременность отделения плаценты и ее качество).

- Рекомендуется проведение анализа анамнеза жизни всем пациентам с целью выявления факторов, предрасполагающих к развитию заболевания [1, 3 - 5, 7 - 9].

(УДД 5, УУР С)

Комментарии: особое внимание необходимо обратить на клинические проявления инфекций: конъюнктивит, омфалит, баланит, баланопостит, инфицированные синехии крайней плоти (у мальчиков), цистит, вульвовагинит, вульвит, асимптомная лейкоцитурия, дизурические явления, цистит (у девочек), частые отиты, бронхиты, пневмонии, наличие герпетических высыпаний на лице, частые ОРИ, кишечные инфекции. Необходимо обратить внимание на наличие аллергических реакций, а также реакций на профилактические прививки, наличие животных, птиц в доме.

- Рекомендуется проведение анализа наследственного анамнеза всем пациентам с целью выявления факторов, предрасполагающих к развитию заболевания [1, 3 - 5, 7 - 9].

(УДД 5, УУР С)

Комментарии: необходимо установить, есть ли у пациента родственники первой или второй линии родства, страдающие следующими заболеваниями: ревматоидным артритом, острой ревматической лихорадкой, системной красной волчанкой, дерматомиозитом, склеродермией и др., болезнью Рейтера, болезнью Бехтерева, болезнью Крона, язвенным колитом, псориазом.

- Рекомендуется проведение анализа анамнеза заболевания всем пациентам с целью выявления особенностей течения патологического процесса [1, 3 - 5, 7 - 9].

(УДД 5, УУР С)

Комментарии: оценить характер дебюта (острый или подострый, с поражением или без поражения суставов); возможные триггерные факторы заболевания. Для сЮА характерно, как правило, острое начало. Триггерными факторами чаще всего являются респираторная, кишечная инфекция, физический или психологический стресс, переохлаждение, инсоляция, травма. Необходимо выяснить получал ли пациент антибактериальные препараты и/или глюкокортикоидные гормоны: какие, какова была их доза и продолжительность приема.

2.2 Физикальное обследование

- Рекомендуется проведение диагностики, в том числе дифференциальной диагностики, в условиях ревматологического стационара, всем пациентам с подозрением на сЮА с целью его подтверждения/исключения [1, 3, 7].

(УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение термометрии общей всем пациентам с целью оценки выраженности и характера лихорадки [1, 3 - 5, 7, 8]

(УДД 4, УУР С).

Комментарии: при сЮА температура тела поднимается $\geq 38^{\circ}\text{C}$ однократно или дважды в день в любое время дня, но чаще ближе к вечеру. Иногда сопровождается проливным потом, редко — ознобом, быстро нормализуется или опускается ниже нормальных значений особенно в ранние утренние часы. В дебюте болезни лихорадка может не носить типичного для сЮА характера. При развитии ГФС лихорадка носит гектический характер.

- Рекомендуется проведение оценки общего состояния всем пациентам с целью последующего динамического мониторинга [1, 3 - 5, 7, 8].

(УДД 4 УУР С)

Комментарии: на высоте лихорадки общее состояние детей среднетяжелое, тяжелое. Нередко ребенок кричит от боли в суставах и мышцах, не может перевернуться в постели, отмечается скованность и слабость. При снижении температуры тела самочувствие нормализуется, ребенок становится активным. При развитии ГФС состояние резко ухудшается. Может развиваться нарушение сознания, кома. При тяжелом неконтролируемом течении возможен летальный исход.

- Рекомендуется проведение осмотра кожных покровов всем пациентам с целью выявления сыпи и признаков васкулита [1, 3 - 5, 7, 8, 10].

(УДД 4, УУР С)

Комментарии: для сЮА характерна сыпь — пятнистая и/или пятнисто-папулезная, линейная, редко — уртикарная или геморрагическая (при ГФС). Размер пятен достигает 2 — 5 мм. Пятна обычно окружены бледным ободком, в центре элементов более крупного размера формируется очаг просветления. Сыпь не сопровождается зудом, нестойкая, появляется и исчезает, не оставляя следа, в течение короткого времени, усиливается на высоте лихорадки, локализуется преимущественно в области суставов, на лице, боковых поверхностях туловища, ягодицах

и конечностях. При развитии ГФС появляется зудящая, линейная, атипичная и геморрагическая сыпь.

При сЮА, как правило, развивается ладонный и/или подошвенный капиллярит, обуславливающий цианотичную окраску ладоней и стоп, «мраморность» кожных покровов. Возможны локальные ангионевротические отеки, чаще локализующиеся в области кисти.

- Рекомендуется проведение осмотра и пальпации лимфатических узлов всем пациентам с целью выявления периферической лимфаденопатии [1, 3 - 5, 7, 8, 10].

(УДД 4, УУР С)

Комментарии: у большинства пациентов с сЮА выявляется увеличение практически всех групп лимфатических узлов. Лимфатические узлы, как правило, подвижные, безболезненные, не спаянные между собой и с подлежащими тканями, мягко- или плотноэластической консистенции.

- Рекомендуется проведение анализа жалоб, осмотра, перкуссии и пальпации органов сердечно-сосудистой системы всем пациентам с целью выявления физикальных признаков ее поражения [1, 3 - 5, 7, 8, 10 - 12].

(УДД 4, УУР С)

Комментарии: перикардит развивается чаще у детей более старшего возраста, протекает, как правило, бессимптомно, но может сопровождаться одышкой, болью в области сердца, усиливающейся в горизонтальном положении, иррадиирующей в спину, плечи, шею; в ряде случаев предшествует манифестации артрита, развивается, на высоте обострения системных проявлений в любые сроки болезни, сопровождается системной воспалительной реакцией. Длительность эпизода составляет 1 – 8 недель. Перикардит при сЮА в большинстве случаев не сопровождается низким вольтажем, повышением сегмента ST и инверсией Т волны по данным электрокардиографии (ЭКГ). Часто диагностируется при проведении ЭХО-КГ.

Миокардит развивается значительно реже, чем перикардит, может сопровождаться кардиомегалией и сердечной недостаточностью.

При перкуссии может выявляться расширение границ относительной сердечной тупости; при аускультации — приглушенность сердечных тонов, систолический шум в точке проекции митрального клапана, тахикардия, реже брадикардия; редко — шум трения перикарда.

Эндокардит для сЮА не характерен.

- Рекомендуется проведение анализа жалоб, осмотра, перкуссии и пальпации органов дыхательной системы всем пациентам с целью выявления физикальных признаков ее поражения [1, 3 - 5, 7, 8, 10, 13].

(УДД 4, УУР С)

Комментарии: в ряде случаев ребенок может жаловаться на кашель, затруднение дыхания, одышку. При сЮА поражение паренхимы легких наблюдается редко. Плеврит обычно развивается в сочетании с перикардитом, часто носит бессимптомный характер и диагностируется при радиологическом исследовании легких. Визуально при осмотре пациента признаки поражения легких могут не выявляться, в ряде случаев могут выявляться признаки дыхательной недостаточности: одышка, втяжение уступчивых мест грудной клетки, эпигастральной области, мест прикрепления диафрагмы к реберной дуге; цианоз. Перкуторный звук может быть нормальный, с коробочным оттенком, может определяться притупление перкуторного звука в задненижних отделах легких; при аускультации могут выявляться разнокалиберные влажные хрипы, крепитирующие хрипы, шум трения плевры, ослабление дыхания в задненижних отделах легких.

- Рекомендуется проведение анализа жалоб, осмотра, перкуссии и пальпации органов пищеварительной системы всем пациентам с целью выявления физикальных признаков ее поражения [1, 3 - 5, 7, 8, 10].

(УДД 5, УУР С)

Комментарии: пациенты с сЮА часто жалуются на боли в эпигастральной области, диспептические явления. Боли в околопупочной области могут быть связаны с увеличением мезентериальных лимфатических узлов. При осмотре могут выявляться дефицит массы тела, обложенность языка, вздутие живота; при перкуссии — увеличение размеров печени и селезенки (спленомегалия наиболее выражена в первые годы заболевания, увеличение селезенки может быть значительным). Гепатомегалия развивается реже, чем спленомегалия. Прогрессирующее увеличение размеров печени характерно для вторичного амилоидоза. При пальпации может выявляться болезненность в эпигастрии в точках проекции желчного пузыря, 12-перстной кишки, поджелудочной железы, увеличение размеров печени и селезенки; при поражении кишечника — болезненность в илеоцекальном углу, а также по ходу толстой кишки.

У большинства детей с сЮА развивается воспаление верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), связанное с применением большого количества жаропонижающих и НПВП.

При наличии 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) и продолжить проведение дифференциальной диагностики.

- Рекомендуется проведение осмотра суставов всем пациентам с целью выявления артрита [1, 3 - 5, 7, 8, 10, 14].

(УДД 4, УУР С)

Комментарии: для сЮА характерны выраженные артралгии, особенно на высоте лихорадки; утренняя скованность разной длительности; воспалительная боль в суставах, развивающаяся после состояния покоя и ослабевающая после физической нагрузки. Суставной синдром при сЮА имеет разнообразный характер течения: в дебюте заболевания могут быть только артралгии и миалгии; нестойкий артрит с поражением крупных суставов; стойкий симметричный олиго-полиартрит с поражением преимущественно крупных суставов; генерализованный полиартрит с вовлечением в процесс мелких суставов и шейного отдела позвоночника. У некоторых пациентов заболевание может длительно протекать (месяцы, годы) без стойкого суставного синдрома.

У большинства пациентов с сЮА развивается полиартрит, который характеризуется резистентностью к противоревматической терапии и выраженной функциональной недостаточностью суставов. У пациентов с полиартритом нередко развиваются теносиновиты и синовиальные кисты. Наиболее часто в процесс вовлекаются лучезапястные, коленные и голеностопные суставы. Более чем у 50% больных поражаются также суставы шейного отдела позвоночника, мелкие суставы кистей и челюстно-височные суставы. В дебюте болезни суставной синдром может быть минимальным, его распространенность нарастает в течение нескольких месяцев. В ряде случаев на протяжении нескольких лет суставной синдром не выражен и проявляется лишь артралгиями. Необходимо обследовать суставы на наличие припухлости. Следует оценить температуру кожи над суставами, а затем — разницу температур симметричных участков кожи.

- 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 целью выявления функциональной недостаточности [1, 3 - 5, 7, 8, 10, 14].

(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 ребенок 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 ребенка 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 целью выявления характера ее нарушения [1, 3 - 5, 7, 8, 10, 14].

(УДД 5, УУР С)

Комментарии: варианты походки:

- 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 с сЮА 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 осмотра мышечной системы всем пациентам с целью выявления характера ее поражения [1, 3 - 5, 7, 8, 10, 14].

(УДД 5, УУР С)

Комментарии: для сЮА характерна миалгия, которая часто возникает на высоте активности системных проявлений. По выраженности болевого синдрома миалгия может превосходить артралгию. У некоторых пациентов наблюдается миозит с отеком мышц, болью, повышением концентрации ферментов мышечного распада в крови. При наличии активного артрита развивается атрофия мышц проксимальнее пораженного сустава.

- Рекомендуется исключить заболевания, которые могут протекать с похожей клинической симптоматикой у всех пациентов, особенно с активными системными проявлениями без стойкого суставного синдрома, перед назначением противоревматической терапии [1, 3, 7, 15].

(УДД 5, УУР С)

Комментарии: заболевания, которые следует исключить при постановке диагноза:

- злокачественные новообразования (нейробластома, солидные опухоли, гемобластозы, лимфопролиферативные заболевания);
- аутовоспалительные синдромы;
- ВЗК;
- другие ревматические болезни (системная красная волчанка, дерматополимиозит, узелковый полиартериит, болезнь Кавасаки, саркоидоз, болезнь Кастлемана);
- иммунодефицитные состояния;
- инфекционные заболевания (острый воспалительный ответ, туберкулез, бактериальный эндокардит, острую ревматическую лихорадку, иерсиниоз, сальмонеллез, болезнь кошачьей царапины, токсоплазмоз, болезнь Лайма, боррелиоз, лейшманиоз, микоплазменную инфекцию, инфекции, вызванные цитомегаловирусом, вирусом Эпштейна-Барр и др.);
- токсико-аллергические реакции на лекарственные препараты.

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- Рекомендуется 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) всем пациентам с целью оценки активности заболевания и выявления патологических изменений [1, 3, 7, 8, 16].

(УДД 5, УУР С)

Комментарии: при сЮА выявляются: лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом влево, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), гипохромная анемия, тромбоцитоз. Картина клинического анализа крови не является специфичной для сЮА, следовательно, дифференциально-диагностический поиск должен продолжаться. В первую очередь необходимо исключать гемобластозы, лимфопролиферативные и онкологические заболевания.

- Рекомендуется определение протромбинового индекса, исследование уровня растворимых фибринмономерных комплексов в крови, определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме, определение активированного частичного тромбопластинового времени, определение тромбинового времени в крови, исследование уровня протеина С в крови, определение активности протеина S в крови, исследование уровня плазминогена в крови, исследование уровня фибриногена в крови, определение концентрации Д-димера в крови, исследование активности и свойств фактора Виллебранда в крови, определение активности антитромбина III в крови всем пациентам с целью оценки состояния системы гемостаза [3, 7, 17 - 24].

(УДД 5, УУР С)

Комментарии: для сЮА характерны изменения в системе гемостаза по типу гипокоагуляции и гиперкоагуляции, для ГФС — гипокоагуляция.

- Рекомендуется проведение тромбоэластографии всем пациентам с целью оценки выраженности нарушений в системе гемостаза, степени риска развития тромбоза и кровотечения [17, 19, 20, 25 - 29].

(УДД 4, УУР С)

- Рекомендуется определение основных групп по системе ABO, определение подгруппы и других групп крови меньшего значения A-1, A-2, D, Cc, E, 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) [1, 30 - 33].

(УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови всем пациентам с целью определения выраженности воспалительного процесса [1, 3 - 5, 7, 8, 10, 14, 34].

(УДД 3, УУР С)

Комментарии: уровень С-реактивного белка в сыворотке крови при сЮА значительно повышен.

- Рекомендуется 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 аспаратаминотрансферазы в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности гамма-глутамилтранспептидазы в крови, определение активности щелочной фосфатазы в крови, исследование уровня железа сыворотки крови, исследование уровня холестерина липопротеинов низкой плотности, исследование уровня холестерина, определение активности креатинкиназы в крови, определение активности панкреатической амилазы в крови, определение активности липазы в крови всем пациентам с целью выявления патологических изменений и исключения других ревматических и неревматических болезней [1, 3, 7 - 9, 34 - 36].

(УДД 5, УУР С)

Комментарии: повышение уровня ферритина, триглицеридов, активности АЛТ, АСТ, ЛДГ в сыворотке крови может наблюдаться при вторичном/первичном ГФС, а также токсическом влиянии лекарственных препаратов, онкологическом заболевании, гемобластозе, лимфопролиферативном заболевании, другом ревматическом заболевании, сепсисе, что является основанием для продолжения проведения дифференциального диагноза.

- Рекомендуется определение содержания антител к антигенам ядра клетки и ДНК; определение содержания ревматоидного фактора (РФ) в крови, определение маркеров ANCA-ассоциированных васкулитов: PR3 (c-ANCA), МПО (p-ANCA), определение содержания антицентромерных антител в крови, определение содержания антител к РНК в крови, определение содержания антител к циклическому цитруллиновому пептиду (анти-CCP) в крови; определение содержания антинуклеарных антител к Sm-антигену в крови; определение содержания антител к РНК-полимеразе (Ro-антигену) и протеину, входящему в состав РНК (La-антигену) в крови, определение содержания антител к фосфолипидам в крови, определение содержания антител к кардиолипину в крови, определение содержания антител к бета-2-гликопротеину в крови, определение содержания антител к Scl-70 в крови, исследование уровня С3, С4 фракции комплемента всем пациентам с целью верификации диагноза и определения активности болезни [1, 3, 7 - 9, 34].

(УДД 3, УУР С)

Комментарии: при сЮА уровень С3, С4 фракций комплемента в пределах нормы или повышен. Аутоантитела не определяются.

- Рекомендуется исследование уровня иммуноглобулинов в крови всем пациентам с целью оценки состояния иммунного статуса и исключения первичного иммунодефицитного состояния [1, 3, 7 - 9, 34].

(УДД 5, УУР С)

Комментарии: уровень иммуноглобулинов в крови при сЮА находится в пределах нормальных значений.

- Рекомендуется определение HLA-антигенов (антигена HLA-B27) всем пациентам с целью исключения спондилоартропатий, ассоциированных с HLA-B27 [1, 3, 7, 37].

(УДД 5, УУР С)

Комментарии: наличие HLA-B27 является критерием исключения диагноза сЮА.

- Рекомендуется проведение комплекса исследований для диагностики криопирин-ассоциированных синдромов и других аутовоспалительных синдромов всем пациентам целью их исключения [7, 38, 39].

(УДД 5, УУР С)

Комментарии: определяются мутации генов, отвечающих за развитие семейной средиземноморской лихорадки (FMF), периодического синдрома, ассоциированного с мутацией рецептора фактора некроза опухолей (TRAPS), мевалоновой ацидурии (MKD), семейной холодовой крапивницы (FCAS), синдрома Макла-Уэлса (MWS), младенческого мультисистемного воспалительного заболевания (CINCA).

- Рекомендуется исследование уровня прокальцитонина в крови всем пациентам с целью исключения сепсиса [7, 40].

(УДД 3 УУР С)

Комментарии: при остром воспалительном ответе уровень прокальцитонина крови повышен. При сЮА без инфекционных осложнений – в пределах референсных значений.

- Рекомендуется определение антистрептолизина-О в сыворотке крови всем пациентам с целью выявления/исключения инфицированности гемолитическим стрептококком группы А [3, 7, 34].

(УДД 3 УУР С)

Комментарии: повышение уровня антистрептолизина-О в сыворотке крови свидетельствует об острой или хронической стрептококковой инфекции и никак не исключает наличие сЮА.

- Рекомендуется исследование популяций лимфоцитов всем пациентам с целью выявления/исключения иммунодефицитных состояний [3, 7, 41, 42].

(УДД 4, УУР С)

- Рекомендуется проведение очаговой пробы с туберкулином (реакция Манту, тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении**) и исследование уровня интерферона-гамма на антигены *Mycobacterium tuberculosis complex* в крови всем пациентам с целью выявления/исключения инфицированности микобактериями туберкулеза [3, 7, 43 - 46].

(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 сЮА [1, 3, 7, 47 - 51].

(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 выявления/исключения инфекционного процесса, который может протекать с клинической картиной, похожей при сЮА [1, 3, 7, 48, 52 - 61].

(УДД 4, 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 при сЮА [1, 3, 7, 48, 52, 62 - 64].

(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 [3, 7, 65 - 67].

(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 [1, 3, 7, 47, 68 - 75].

(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 заболеваний, вызванных вирусами герпетической группы [3, 7, 70, 72, 75 - 79].

(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 заболеваний, вызванных вирусами герпетической группы [1, 3, 7, 70, 72, 75, 80].

(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 инфекции [1, 72, 75, 78, 79, 81, 82].

(УДД 4, 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-Барр [3, 7, 69, 72, 75, 83].

(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 заболеваний, вызванных вирусом Эпштейна-Барр [3, 7, 69, 83].

(УДД 5, 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 заболеваний, вызванных вирусом Эпштейна-Барр [3, 7, 69, 83].

(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 [1, 3, 7, 47, 72, 75, 84 - 87].

(УДД 4, 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 [33, 88 - 90].

(УДД 3, УУР В)

- Рекомендуется определение антител к лейшмании (Leishmania) в крови пациентам, у которых есть данные о пребывании в эндемичных районах с целью исключения лейшманиоза [91 - 93].

(УДД 3, УУР В)

- Рекомендуется молекулярно-биологическое исследование крови на вирус гепатита С (Hepatitis C virus) и молекулярно-биологическое исследование крови на вирус гепатита В (Hepatitis B virus) всем пациентам с клиническими и лабораторными признаками гепатита с целью проведения дифференциальной диагностики [3, 7, 94 - 96].

(УДД 5, УУР С)

Комментарии: у пациентов с сЮА 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 всем пациентам с клиническими и лабораторными признаками гепатита с целью проведения дифференциальной диагностики [3, 7, 94 - 96].

(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 [7, 97, 98].

(УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется микробиологическое (культуральное) исследование 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 [1, 3, 7, 99, 100].

(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 бактериемии [1, 3, 7, 47, 101 - 105].

(УДД 4, УУР С)

- Рекомендуется общий (клинический) анализ мочи, определение альбумина в моче, определение количества белка в суточной моче всем пациентам с целью исключения поражения почек [1, 3, 7, 106, 107].

(УДД 4, УУР С)

- Рекомендуется исследование уровня кальпротектина в кале всем пациентам с целью исключения воспалительных заболеваний кишечника [3, 7, 108 - 110].

(УДД 4, УУР С)

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- Рекомендуется проведение комплексного ультразвукового исследования (УЗИ) внутренних органов (включает УЗИ органов брюшной полости (комплексное), УЗИ почек) всем пациентам с целью выявления увеличения размеров и изменения паренхимы печени и селезенки, лимфаденопатии [1, 3, 7].

(УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение эхокардиографии всем пациентам с целью оценки состояния сердца [1, 3, 7, 111, 112].

(УДД 4, УУР С)

Комментарии: при миокардите выявляется дилатация левого желудочка, снижение фракции выброса левого желудочка, гипокинезия задней стенки левого желудочка и/или межжелудочковой перегородки, аортит, признаки относительной недостаточности митрального, аортального и/или трикуспидального клапанов, повышение давления в легочной артерии. При перикардите – сепарация листков перикарда, наличие свободной жидкости в полости перикарда. Эндокард и клапанный аппарат при сЮА, как правило, не поражаются. В случае наличия поражения эндокарда необходимо исключать острую ревматическую лихорадку, септический эндокардит.

- Рекомендуется регистрация электрокардиограммы всем пациентам с целью оценки состояния функции сердца [1, 3, 7, 111, 112].

(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 всем пациентам с целью оценки выраженности выпота в полость сустава и состояния синовиальной оболочки, хряща [1, 3, 7, 113 - 117].

(УДД 5, УУР С)

Комментарии: при сЮА определяется увеличение количества синовиальной жидкости, утолщение (разрастание) синовиальной оболочки, разволокнение хряща, эрозии хряща.

- 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 поражением суставов с целью выявления деструктивных изменений костной ткани суставов, типичных и нетипичных для ювенильного артрита [1, 3, 7, 113, 118].

(УДД 5, УУР С)

Комментарии: при сЮА 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. Необходимо одновременное исследование симметричных суставов. Изменения хрящевой и костной ткани выявляются у большинства пациентов. При рентгенологическом обследовании через 2 года после дебюта болезни у 30% пациентов обнаруживают сужение суставных щелей, у 35% – эрозии, у 10% – нарушение роста костей. Ранние рентгенологические изменения развиваются в лучезапястных, тазобедренных и плечевых суставах. Через 6,5 лет у 39% пациентов выявляется сужение суставных щелей, у 64% – эрозии, у 25% – нарушение роста костей. При агрессивном течении сЮА развивается анкилоз в лучезапястных и апофизальных суставах шейного отдела позвоночника, а также асептический некроз тазобедренных суставов.

- Рекомендуется проведение магнитно-резонансной томографии суставов (один сустав) с контрастированием с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения пациентам с артритом с целью исключения травматического повреждения сухожильно-связочного аппарата, менисков, опухолей с целью выявления роста паннуса, патологических изменений синовиальной оболочки и хряща на ранних стадиях сЮА [1, 3, 7, 119].

(УДД 1, УУР А)

- Рекомендуется проведение компьютерной томографии сустава с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения пациентам с моно-олигоартритом, нетипичными для сЮА изменениями по данным МРТ с целью исключения туберкулеза костей, остеомиелита, доброкачественных и злокачественных опухолей, метастазов в кости [3, 7, 43, 44, 76, 113, 118, 120 - 122].

(УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение эзофагогастродуоденоскопии с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения всем пациентам для исключения воспалительных, а также эрозивно-язвенных процессов [3, 7, 108, 109, 123 - 130].

(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* [3, 7, 108, 109, 123 - 127, 129 - 132].

(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 с целью исключения воспалительных заболеваний кишечника [3, 7, 108, 109, 123 - 127, 133 - 137].

(УДД 4, УУР С)

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

материала толстой кишки пациентам с лихорадочным синдромом и/или клиническими проявлениями поражения кишечника, и/или повышенным уровнем кальпротектина в кале с целью выявления/исключения воспалительных заболеваний кишечника [3, 7, 108, 109, 123 - 127, 133 - 137].

(УДД 4, УУР С)

- 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 [3, 7, 108, 109, 123 - 127, 138].

(УДД 4, 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 исключения/выявления поражения легких, других ревматических болезней, онкологических/онко-гематологических/лимфопролиферативных заболеваний, туберкулеза [3, 7, 44, 76, 121, 139 - 141].

(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/онко-гематологических/лимфопролиферативных заболеваний, туберкулеза, абсцессов [3, 7, 43, 139, 142 - 146].

(УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение 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 сЮА, выявления/исключения онкологических/онко-гематологических/ лимфопролиферативных заболеваний, туберкулеза, абсцессов [3, 7, 76, 143, 147, 148].

(УДД 5, УУР С)

- 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 с применением иммуногистохимических методов всем пациентам на этапе установления диагноза до назначения ГК и/или иммунодепрессанта, и/или ГИБП с целью выявления/исключения онкологических/онко-гематологических/лимфопролиферативных заболеваний/ метастатического поражения костного мозга, ГФС [3, 7, 47, 122, 143, 147 - 152].

(УДД 4, УУР С)

Комментарии: в случае применения ГК или иммунодепрессантов исследование проводится не ранее, чем через 2 недели после их отмены. Всем пациентам с выраженным увеличением размеров периферических и/или внутригрудных, и/или внутрибрюшных лимфатических узлов на этапе установления диагноза до назначения ГК и/или иммунодепрессанта, и/или ГИБП рекомендуется проведение биопсии лимфатического узла (периферического, по показаниям —

внутрибрюшного, внутригрудного) с цитологическим исследованием препарата тканей лимфоузла и патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала лимфоузла для исключения гемобластозов, лимфопролиферативных заболеваний, метастатического поражения лимфатического узла.

- 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 с целью выявления/исключения гемобластозов, лимфопролиферативных заболеваний, метастатического поражения лимфатического узла [3, 7, 76, 143, 147, 148].

(УДД 5, УУР С)

Комментарии: исследование проводится на этапе установления диагноза до назначения ГК и/или иммунодепрессанта, и/или ГИБП. В случае применения ГК или иммунодепрессантов исследование проводится не ранее, чем через 2 недели после их отмены.

- 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 [3, 7, 146 - 148].

(УДД 5, УУР С)

- 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 ювенильного артрита с целью выявления/исключения злокачественных и доброкачественных опухолей костей и метастатического поражения костей [3, 7, 122, 146 - 148, 150, 153].

(УДД 5, 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 при нетипичном течении сЮА на этапе обследования, до назначения ГК, и/или иммунодепрессанта, и/или ГИБП с целью выявления/исключения онкологических/онко-гематологических/лимфопролиферативных заболеваний/метастатического поражения костного мозга [3, 7, 122, 146 - 148, 150, 153].

(УДД 4, УУР С)

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

- Рекомендуется проведение биопсии кости с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) с патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала костной ткани пациентам с очагами деструкции в костях, не типичными для ювенильного артрита, с целью выявления/исключения

злокачественных, доброкачественных опухолей и метастатического поражения костей [3, 7, 122, 147, 148, 150 - 152].

(УДД 4, УУР С)

Комментарии: 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 [154].

2.5 Иные диагностические исследования

2.1.5. Иные диагностические исследования

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-детского онколога первичный пациентам, у которых по результатам обследований заподозрено онкологическое или онко-гематологическое заболевание с целью их исключения [3, 7, 122, 147, 148, 150, 151].

(УДД 4, УУР С)

Комментарии: проводится по результатам обследования (компьютерная томография органов грудной полости; магнитно-резонансная томография головного мозга, магнитно-резонансная томография органов брюшной полости, магнитно-резонансная томография забрюшинного пространства и малого таза с внутривенным контрастированием; цитологического исследования мазка костного мозга (миелограмма), патолого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов; цитологического и 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)); скинтиграфии костей; патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала костного мозга (трепанобиоптат) с применением иммуногистохимических методов, биопсии кости патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала).

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-фтизиатра первичный пациентам с положительной очаговой пробой с туберкулином и/или внутрикожной пробой с туберкулезным аллергеном, и/или повышенным уровнем интерферона-гамма на антигены *Mycobacterium tuberculosis complex* в крови, и/или инфильтративными очагами в легких с целью исключения туберкулеза [3, 7, 43, 44, 120, 155 - 157].

(УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-травматолога-ортопеда первичный пациентам с объемными и деструктивными изменениями, а также с деформациями в костях, не типичными для сЮА с целью исключения гнойного артрита, остеомиелита и другой хирургической патологии [3, 7, 158].

(УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога первичный всем пациентам с целью выявления очагов хронической инфекции ЛОР органов [3, 7, 76].

(УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный с обязательной биомикроскопией глаза всем пациентам с целью выявления поражения органа зрения [3, 7, 76, 159, 160].

(УДД 5, УУР С)

Комментарии: в обязательном порядке необходимо проведение биомикроскопии глаза.

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-стоматолога детского первичный всем пациентам с целью определения состояния ротовой полости [3, 7, 161].

(УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный пациентам с неврологической симптоматикой, выраженным болевым синдромом, отставанием в психомоторном развитии, психотическими реакциями с целью исключения патологии центральной и периферической нервной системы [3, 7, 76, 162, 163].

(УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-сурдолога оториноларинголога первичный и проведение аудиограммы пациентам с подозрением на аутовоспалительные синдромы с целью исключения/подтверждения наличия тугоухости [3, 7, 39, 164].

(УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-генетика первичный пациентам с множественными малыми аномалиями развития, синдромом дисплазии соединительной ткани, с подозрением на аутовоспалительные синдромы с целью решения вопроса о дальнейшем обследовании [3, 7, 39, 164].

(УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение осмотра (консультации) врачом-анестезиологом-реаниматологом первичного пациентам, которым планируются поднаркозные исследования с целью оценки состояния [30, 31, 165, 166].

(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 [30, 31, 165, 167].

(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 [30, 31, 165, 167].

(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; для достижения психологической адаптации в социуме; для разработки индивидуальной программы психологической реабилитации для пациента и его родителей [7, 168 - 174].

(УДД 2, УУР А)

2.1.6. Критерии установления диагноза «Юношеский артрит с системным началом»

В настоящее время разработано 3 варианта классификационных критериев, которые могут использоваться при диагностике сЮА.

Основные

Классификационные критерии Международной лиги ревматологических ассоциаций (ILAR) [2].

Диагноз «юношеский артрит с системным началом» устанавливается при наличии артрита одного и более суставов, который сопровождается (или, которому предшествует)

подтвержденной перемежающейся лихорадкой продолжительностью не менее 3-х дней в течение минимум 2-х недель в сочетании с одним или более из перечисленных признаков:

- кратковременная (летучая) эритематозная сыпь;
- генерализованная лимфаденопатия;
- гепатомегалия и (или) спленомегалия;
- серозит (перикардит, и (или) плеврит, и (или) перитонит) при исключении других заболеваний.

Диагноз юношеского артрита с системным началом не может быть установлен при наличии:

- псориаза (в том числе в анамнезе) у пациента или у его родственников первой линии родства (родители, сибсы);
- артрита, ассоциированного с В27 антигеном (HLA-B27) главного комплекса гистосовместимости 1 класса, у мальчиков в возрасте старше 6 лет;
- анкилозирующего спондилита;
- артрита, ассоциированного с энтезитом,
- сакроилиита в сочетании с воспалительными заболеваниями кишечника,
- синдрома Рейтера;
- острого переднего увеита;
- одного из этих заболеваний у родственников первой линии родства;
- положительного РФ класса иммуноглобулинов М (IgM) минимум в 2-х пробах, взятых с интервалом не менее 3 месяцев.

Дополнительные критерии не валидированы на детской популяции или находятся в стадии разработки.

Классификационные критерии болезни Стилла у взрослых Yamaguchi [175].

У пациентов с сЮА в течение значительного периода времени (особенно в дебюте заболевания) может наблюдаться отсутствие артрита.

Критерии Ямагучи могут быть полезны у этой подгруппы пациентов в «предартритной» фазе заболевания.

- Большие критерии
- лихорадка 39 °C и выше не менее 1 нед.
- артралгии в течение 2 нед. и более
- пятнисто-папулезная сыпь
- лейкоцитоз $> 10,0 \times 10^9/\text{л}$ с нейтрофилезом более 80%
- Малые критерии
- боли в горле
- лимфаденопатия и (или) спленомегалия
- повышение уровня АСТ, АЛТ
- отрицательные АНФ и РФ
- Критерии исключения
- инфекции
- онкологические и гематологические заболевания
- другие ревматические болезни

Диагноз может быть установлен при наличии 5 критериев, включая 2 больших критерия.

Предварительные классификационные критерии ювенильного идиопатического артрита, разработанные организацией по проведению международных исследований в области педиатрической ревматологии (PRINTO) [176].

Диагноз «юношеский артрит с системным началом» устанавливается у пациентов с дебютом заболевания в возрасте до 18 лет при наличии лихорадки не менее 3-х дней в течение минимум 2-х недель в сочетании с двумя большими критериями или при наличии 1 большого и 2 малых критериев:

- Большие критерии
- кратковременная, летучая эритематозная сыпь
- артрит (любой продолжительности)
- Малые критерии
- генерализованная лимфаденопатия, гепато- и/или спленомегалия
- серозит
- артралгии длительностью ≥ 2 нед.
- лейкоцитоз $> 15,0 \cdot 10^9/\text{л}$ с нейтрофилезом

2.2. Обследование пациентов с подозрением на гемофагоцитарный синдром

Вторичный гемофагоцитарный синдром (вГФС) — осложнение системного ЮА, опасный гиперовоспалительный синдром, завершение тяжелой неконтролируемой реакции, при которой возникает гиперцитокинемия со значительным, но неэффективным иммунным ответом. Это последствие врожденной или приобретенной неспособности иммунной системы справиться с пусковым механизмом — чаще инфекционным агентом [36, 177 - 183].

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 [36, 177 - 183].

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 [36, 177 - 183].

2.2.1. Физикальное обследование

- Рекомендуется проведение диагностики, в том числе дифференциальной диагностики, в условиях ревматологического стационара при подозрении на вторичный гемофагоцитарный синдром всем пациентам с целью его подтверждения/исключения [1, 3, 7].

(УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение оценки выраженности и характера лихорадки всем пациентам с целью выявления ее особенностей, характерных для вГФС [1, 3, 7, 177, 179, 180, 182].

(УДД 5, УУР С)

Комментарии: лихорадка (постоянная или неремиттирующая) представляет собой один из главных клинических симптомов вГФС. 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 разработки тактики диагностики и лечения [1, 3, 7, 177, 179, 180, 182].

(УДД 5, УУР С)

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

- Рекомендуется проведение осмотра кожных покровов всем пациентам с целью выявления патологических изменений [1, 3, 7, 177, 179, 180, 182].

(УДД 5, УУР С)

Комментарии: бледность и желтушность кожных покровов свидетельствуют о развитии анемии, прогрессировании гепатита и коагулопатии; отечный синдром — о развитии синдрома капиллярной утечки, почечной недостаточности.

Частота кожных проявлений при вГФС варьирует от 6 до 65%. Поражение кожи может протекать в форме генерализованной макулопапулезной сыпи, эритродермии, отека, панникулита, кореподобной сыпи и пурпуры. Некоторые проявления аналогичны таковым при болезни Кавасаки.

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

- Рекомендуется проведение осмотра лимфатических узлов всем пациентам с целью выявления патологических изменений [1, 3, 7, 177, 179, 180, 182].

(УДД 5, УУР С)

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

- Рекомендуется проведение анализа жалоб, анамнеза, осмотра, перкуссии, аускультации органов сердечно-сосудистой системы всем пациентам с целью выявления патологических изменений сердца и сосудов [1, 3, 7, 177, 179, 180, 182].

(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 анализа жалоб, анамнеза, осмотра, перкуссии, аускультации легких всем пациентам с целью выявления патологических изменений дыхательной системы [1, 3, 7, 177, 179, 180, 182].

(УДД 5, УУР С)

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

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

- Рекомендуется проведение анализа жалоб, осмотра, перкуссии и пальпации органов пищеварительной системы всем пациентам с целью выявления патологических изменений [1, 3, 7, 177, 179, 180, 182].

(УДД 5, УУР С)

Комментарии: при осмотре может определяться увеличение размеров живота за счет увеличения размеров печени и/или селезенки, и/или наличия жидкости в брюшной полости. Перкуторно и пальпаторно – увеличение размеров печени и/или селезенки, болезненность при пальпации по всей поверхности живота.

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

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

2.2.2. Лабораторные диагностические исследования

- Рекомендуется 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) всем пациентам с целью оценки активности заболевания и выявления патологических изменений, характерных для вГФС [3, 7, 177, 179, 180, 182, 184].

(УДД 4, УУР С)

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

- Рекомендуется определение протромбинового индекса, исследование уровня растворимых фибринмономерных комплексов в крови, определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме, определение активированного частичного тромбопластинового времени, определение тромбинового времени в крови, исследование уровня протеина С в крови, определение активности протеина S в крови, исследование уровня плазминогена в крови, исследование активности и свойств фактора Виллебранда в крови, исследование уровня фибриногена в крови, определение концентрации Д-димера в крови, определение активности антитромбина III в крови всем пациентам с целью оценки состояния системы гемостаза [17, 22 - 24, 105, 177, 178, 180, 185 - 189].

(УДД 5, УУР С)

Комментарии: при вГФС 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/кровотечения/внутрисосудистого диссеминированного свертывания [25, 28, 29, 190, 191].

(УДД 4, УУР С)

Комментарии: при вГФС на тромбоэластограмме выявляются признаки гиперкоагуляции, при развитии потребления – гипокоагуляции. Данные тромбоэластографии необходимы для определения тактики антикоагулянтной терапии и контроля его эффективности.

- Рекомендуется исследование уровня гепарина в крови всем пациентам с целью оценки выраженности нарушений в системе гемостаза, степени риска развития тромбоза/

кровотечения [1, 3, 7, 17, 26, 27, 192]

(УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется 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 аспаратаминотрансферазы 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, характерных для вГФС [3, 7, 177, 178, 180, 181, 184, 188, 193, 194].

(УДД 4, УУР С)

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

Повышение уровня креатинина, мочевой кислоты, мочевины свидетельствует о развитии острой почечного повреждения, ассоциированного с вторичным гемофагоцитарным синдромом (вГФС-ОПП)

- Рекомендуется исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови всем пациентам с целью оценки активности вГФС [3, 7, 177, 178, 180, 181, 184, 188, 193, 194].

(УДД 4, УУР С)

Комментарии: уровень С-реактивного белка в сыворотке крови при вГФС 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 вГФС [1, 180, 181, 188, 195 - 198].

(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 вГФС [1, 3, 7, 47, 180, 188, 196 - 198].

(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 [1, 81, 181, 195, 196, 199 - 202].

(УДД 4, 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 [1, 68 - 70, 72 - 74, 81, 181, 195, 196, 203, 204].

(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 [1, 70, 72, 75, 78, 79, 81, 82, 180, 181, 188, 195, 196].

(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 с целью выявления/исключения активной герпетической инфекции, как триггерного фактора ВГФС [1, 7, 70, 72, 73, 80, 81, 181, 195, 196, 205, 206].

(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 [7, 81, 82, 180, 188].

(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 [69, 75, 78, 180, 188, 195, 196].

(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 [69, 75, 78, 180, 188, 195, 196].

(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 [69, 75, 78, 180, 188, 195, 196].

(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 [7, 80, 87, 180, 188, 195, 207].

(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 [180, 188, 208, 209].

(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 [179, 180, 208 - 211].

(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 [179, 180, 208 - 211].

(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 [75, 180, 195, 212 - 217].

(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 [180, 181, 195, 212, 218, 219].

(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 [75, 180, 188, 195, 212 - 217, 220, 221].

(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 [188, 195, 208, 213, 222, 223].

(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 [195, 208, 213, 222, 223].

(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 [195, 208, 213, 222, 223].

(УДД 4, УУР С)

- Рекомендуется исследование уровня прокальцитонина в крови всем пациентам с целью исключения сепсиса [40, 103, 105, 180, 188].

(УДД 3, УУР С)

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 [3, 7, 177, 179, 180, 182, 184, 224].

(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 (УЗИ) внутренних органов (включает УЗИ органов брюшной полости (комплексное), УЗИ почек) всем пациентам с целью выявления поражения почек, нарастания размеров печени и селезенки, внутрибрюшных лимфатических узлов [1, 3, 7, 180, 188, 225, 226].

(УДД 4, УУР С)

- Рекомендуется проведение эхокардиографии всем пациентам с целью оценки состояния сердца [1, 3, 7, 180, 184, 188].

(УДД 4, УУР С)

- Рекомендуется проведение регистрации электрокардиограммы всем пациентам с целью оценки состояния функции сердца [1, 3, 7, 180, 188, 227].

(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 [1, 3, 7, 180, 188, 225].

(УДД 4, УУР С)

Комментарии: при ВГФС может развиваться геморрагический альвеолит, альвеолярный и интерстициальный отек легких по типу респираторного дистресс-синдрома (РДС); возможно выявление пневмонии (очаговой, долевой, интерстициальной, полисегментарной).

- 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 [1, 3, 7, 180, 188, 225, 228].

(УДД 4, 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 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 [1, 3, 7, 177, 180, 188, 229].

(УДД 5, УРР 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 [1, 3, 7, 180, 188, 230, 231].

(УДД 4, УУР С)

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

2.2.4. Иные диагностические исследования

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичного пациентам с неврологической симптоматикой с целью оценки состояния центральной и периферической нервной системы [1, 3, 7, 180, 188].

(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 проведение осмотра (консультации) врачом-анестезиологом-реаниматологом первичного пациентам, которым планируются поднаркозные исследования с целью оценки состояния [30, 31, 165, 166].

(УДД 5, УУР С)

Комментарии: перед всеми процедурами, которые требуют анестезиологического пособия/ наркоза, необходим осмотр (консультация) врача-анестезиолога-реаниматолога.

- Рекомендуется проведение осмотра (консультации) врачом-анестезиологом-реаниматологом первичного пациентам, находящимся в тяжелом/критическом состоянии, с целью решения вопроса о переводе в отделение реанимации и интенсивной терапии [30, 31, 165, 167].

(УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение суточного наблюдения врачом-анестезиологом-реаниматологом пациентам с панцитопенией, моноорганной или полиорганной недостаточностью, поражением ЦНС с целью оказания помощи условиях отделения реанимации и интенсивной терапии [30, 31, 165, 167].

(УДД 5, УУР С)

- 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 [1, 3, 7, 180, 188, 232 - 234].

(УДД 4, УУР С)

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

2.2.5. Критерии установления диагноза «Вторичный гемофагоцитарный синдром».

Критерии A. Ravelli et al. [235]:

Концентрация ферритина сыворотки крови > 684 нг/мл в сочетании с фебрильной лихорадкой 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 у пациентов с юношеским артритом с системным началом

Всем пациентам с установленным диагнозом сЮА 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, фибринмономер, 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 A. Ravelli и соавт. от 2016 года (см. [раздел 2.3](#)) и инициировать иммуносупрессивную терапию в соответствии с алгоритмом лечения юношеского артрита с гемофагоцитарным синдромом (см. [раздел 3.1.2](#)).

Проведение контроля ранних маркеров развития вГФС [236]:

Всем пациентам с сЮА 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 юношеского артрита

с гемофагоцитарным синдромом (см. [раздел 3.1.2](#)).

2.3 Обследование пациентов с установленным диагнозом юношеский артрит с системным началом в стадии активной болезни с целью назначения/коррекции терапии

- Рекомендуется проведение обследования в условиях ревматологического стационара всем пациентам с установленным диагнозом сЮА, активная стадия с целью назначения/коррекции терапии [1, 3, 7].

(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 сЮА, в условиях ревматологического стационара [1, 3, 7].

(УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение переключения на другой селективный иммунодепрессант (блокатор янус-киназ) и/или дженерик исключительно по медицинским показаниям; не рекомендуется автоматическое переключение с целью сохранения ремиссии заболевания и предотвращения развития нежелательных явлений [278 - 280].

(УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение переключения на другой генно-инженерный биологический препарат и/или биоаналог исключительно по медицинским показаниям; не рекомендуется автоматическое переключение с целью сохранения ремиссии заболевания, предотвращения формирования нейтрализующих антител и развития нежелательных явлений [278 - 280].

(УДД 5, УУР С)

Комментарии: в настоящее время зарегистрированы биоаналоги (биосимиляры) ингибиторов фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) анти-ФНО, а также дженерики ингибиторов янус-киназ, которые эквивалентны им по строению. Часть из этих препаратов в клинических испытаниях у взрослых пациентов показали схожую с оригинальными препаратами эффективность [281]. Однако в детской популяции с юношеским артритом клинические испытания биоаналогов и селективных иммунодепрессантов не проводились.

Оригинальный селективный иммунодепрессант и/или ГИБП не могут автоматически заменяться на дженерик и биоаналог. Замена препаратов может осуществляться только на основе консенсуса лечащего врача, инициировавшего терапию селективным иммунодепрессантом и/или ГИБП после получения информированного согласия родителей и детей старше 15 лет.

3.1 Консервативное лечение

3.1.1 Юношеский артрит с системным началом с активными системными проявлениями и разной степенью активности артритом

- Рекомендуется назначение монотерапии НПВП (M01A) длительностью не более 1 мес. на этапе обследования пациентам с неустановленным диагнозом сЮА с целью достижения противовоспалительного эффекта [1, 3, 7, 282 - 289].

(УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется назначение НПВП (M01A) с целью купирования лихорадки и болевого синдрома у пациентов с установленным диагнозом сЮА с целью достижения противовоспалительного, обезболивающего и жаропонижающего эффекта [1, 3, 7, 282 - 290].

(УДД 5, УУР С)

Комментарии: применяются следующие режимы назначения НПВП:

- 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 [1, 3, 7, 282 - 289].

(УДД 5, УУР С)

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.

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

- Не рекомендуется назначение глюкокортикоидов (H02AB) перорально и/или внутривенно, и/или внутрисуставно, и/или иммунодепрессантов (метотрексата**, #лефлуномида**), и/или ГИБП (тоцилизумаба** или канакинумаба**, или анакинры** или #адалимумаба**, или #этанерцепта**, или #голимумаба**, или #ритуксимаба** или #абатацепта**), и/или селективных иммунодепрессантов (#тофацитиниба** или #упадацитиниба**) до завершения полного лабораторно-инструментального обследования, исключения онкологических и онко-гематологических заболеваний и установления диагноза сЮА (см. разделы 2, 3) [1, 3, 6, 7].

(УДД 5, УУР С)

Комментарии: применение ГК, иммунодепрессантов (метотрексата** или #лефлуномида**), ГИБП (тоцилизумаба** или канакинумаба**, или анакинры**, или #адалимумаба**, или #этанерцепта**, или голимумаба**, или #ритуксимаба**, или #абатацепта**), селективных иммунодепрессантов (#тофацитиниба**, или #упадацитиниба**) при онкологических и онко-гематологических заболеваниях, протекающих под маской сЮА, значительно затруднит в дальнейшем верификацию диагноза, так как они обладают выраженным иммуносупрессивным эффектом, нивелируют клиническую и морфологическую картину злокачественных новообразований.

- Рекомендуется назначение глюкокортикоидов (H02AB) при опасных для жизни системных проявлениях (стойкая фебрильная или гектическая лихорадка и/или кардит, и/или пневмонит, и/или серозит) с целью достижения быстрого противовоспалительного и иммуноподавляющего эффекта [1, 3, 6, 7, 291].

(УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение пульс-терапии #метилпреднизолоном** (H02AB) в дозе 10 — 30 мг/кг/введение внутривенно в течение 3, при необходимости 5 дней подряд при опасных для жизни системных проявлениях (стойкая фебрильная/гектическая лихорадка серозит, моно/полиорганный недостаточность) с целью достижения быстрого противовоспалительного и иммуноподавляющего эффекта [1, 3, 6, 7, 291].

(УДД 5, УУР С)

Комментарии: пульс-терапия #метилпреднизолоном** (H02AB) назначается по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей и детей старше 15 лет.

- Рекомендуется назначение #преднизолона** (H02AB) для перорального приема в дозе 1 — 1,5 — 2 мг/кг/сут. или #метилпреднизолона** (H02AB) в дозе, эквивалентной преднизолону (не

более 60 мг/сут.), с последующим постепенным снижением до поддерживающей (0,2-0,3 мг/кг/сут.) пациентам с рефрактерным или осложненным течением СЮА (в том числе при наличии серозита и/или поражения легких) с целью достижения быстрого противовоспалительного и иммуноподавляющего эффекта [1, 3, 7, 291 - 297].

(УДД 5, УУР С)

Комментарии: длительность приема максимальной дозы составляет 4 – 8 нед, затем дозу постепенно медленно снижают до поддерживающей. При развитии обострения заболевания доза #преднизолона** или #метилпреднизолона** может повышаться до максимальной.

Для минимизации побочных эффектов ГК прием #преднизолона** или #метилпреднизолона** не рекомендуется продолжать дольше 6 мес. [293].

- Рекомендуется внутрисуставное введение:
- бетаметазона** (H02AB) детям старше 3-х лет в соответствии с инструкцией по применению или
- #триамцинолона (H02AB) детям старше 12 лет в дозе 1 – 2 мг/кг (максимальная доза 80 мг) при введении в коленные суставы, 0,5 – 1 мг/кг (максимальная доза 40 мг) – в голеностопные, локтевые суставы и 0,3 – 0,5 мг/кг (максимальная доза 40 мг) – в лучезапястные суставы, мелкие суставы кистей и стоп [298 - 300]

пациентам с активным моно- или олигоартритом не чаще 1 раза в 4 мес. с целью быстрого купирования воспалительного процесса в суставах [1, 3, 7, 291, 298 - 302]. (УДД 5, УУР С)

Комментарии: при частом обострении артрита (чаще, чем 1 раз в 4 мес.) внутрисуставное введение ГК не проводится. Показания к внутрисуставному введению ГК – выраженные экссудативные изменения и болевой синдром в пораженных суставах.

#Бетаметазон** (H02AB) и #триамцинолон вне возрастных показаний назначаются по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей и детей в старше 15 лет.

- Рекомендуется назначение метотрексата** в дозе 15 мг/м²/нед. подкожно (не более 25 мг/нед.) 1 раз в неделю (L01BA) при наличии активного артрита с целью индукции ремиссии артрита [1, 3, 7, 293, 305 - 307].

(УДД 2, УУР В)

Комментарии: метотрексат** (L01BA) назначается при активном олиго-полиартрите. Подкожный способ введения метотрексата** (L01BA) является предпочтительным из-за более высокой биодоступности.

Метотрексат** (L01BA) предпочтительно применять в градуированных шприцах (здесь и далее).

Вне возрастных показаний #метотрексат** (L01BA) назначается по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей.

Контроль эффективности терапии – см. Приложения Г1 - Г5

- Рекомендуется назначение #фолиевой кислоты** (B03BB) в дозе 1 мг каждый день кроме дня приема метотрексата или 2,5 – 7,5 мг 1 раз в нед. перорально в период приема метотрексата** (L01BA) с целью предотвращения его побочных эффектов [1, 3, 7, 305, 308 - 311]

(УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется переключение на #лефлуномид** (L04FFAA) при непереносимости и/или неэффективности метотрексата** (L01BA) перорально детям с активным артритом массой тела < 20 кг – 10 мг в сутки однократно через день; детям массой тела 20 – 40 кг – 10 мг ежедневно; детям массой тела > 40 кг – 20 мг в сутки с целью поддержания/индукции ремиссии заболевания [1, 3, 7, 114, 312, 313].

(УДД 4, УУР С)

Комментарии: #лефлуномид** (L04FFAA) назначается по жизненным показаниям, по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей и детей старше 15 лет.

Контроль эффективности терапии — см. Приложения Г1 - Г5

- Рекомендуется назначение тоцилизумаба** (L04AC) в качестве монотерапии или в сочетании с ГК для перорального приема и/или внутривенного введения при отсутствии активного артрита с целью индукции ремиссии сЮА:
- детям с массой тела < 30 кг — в дозе 12 мг/кг/введение, детям с массой тела $\geq$ 30 кг — в дозе 8 мг/кг/введение внутривенно 1 раз в 2 нед. (УДД 1, УУР В)

или

- детям с массой тела < 30 кг в дозе 162 мг подкожно 1 раз в 2 нед., детям с массой тела $\geq$ 30 кг — в дозе 162 мг подкожно 1 раз в нед. (УДД 3, УУР В)

с целью индукции ремиссии сЮА [296, 314 - 320].

Комментарии: детям в возрасте младше 2-х лет #тоцилизумаб** (L04AC) в форме для внутривенного введения или детям младше 1 года #тоцилизумаб** (L04AC) в форме для подкожного введения назначается по жизненным показаниям, по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей.

Контроль эффективности терапии — см. Приложения Г1 - Г5

- Рекомендуется назначение тоцилизумаба** (L04AC) в сочетании с метотрексатом** (L01BA) или #лефлуномидом** (L04FFAA), в сочетании или без с ГК для перорального приема и/или внутривенного введения при наличии активного артрита с целью индукции ремиссии сЮА:
- детям с массой тела < 30 кг — в дозе 12 мг/кг/введение, детям с массой тела $\geq$ 30 кг — в дозе 8 мг/кг/введение внутривенно, внутривенно 1 раз в 2 нед.

или

- детям с массой тела < 30 кг в дозе 162 мг подкожно 1 раз в 2 нед., детям с массой тела $\geq$ 30 кг — в дозе 162 мг подкожно 1 раз в нед.

с целью индукции ремиссии сЮА [6, 291, 292, 296, 314 - 320] (для схем с применением тоцилизумаба** в форме для внутривенного введения в сочетании с метотрексатом** — УДД 1, УУР В; для схем с применением тоцилизумаба** в форме для подкожного введения в сочетании с метотрексатом** — УДД 3, УУР В; для схем с применением тоцилизумаба** в формах для внутривенного и подкожного введения в сочетании с #лефлуномидом** — УДД 5, УУР С).

Комментарии: детям в возрасте младше 2-х лет #тоцилизумаб** (L04AC) в форме для внутривенного введения или детям младше 1 года #тоцилизумаб** (L04AC) в форме для подкожного введения назначается по жизненным показаниям, по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей.

Контроль эффективности терапии — см. Приложения Г1 - Г5.

- Рекомендуется назначение канакинумаба** (L04AC) в дозе 4 мг/кг/введение подкожно 1 раз в 4 нед. в качестве монотерапии или в сочетании с ГК для перорального приема и/или внутривенного введения при отсутствии активного артрита с целью индукции ремиссии сЮА [296, 316 - 318, 321 - 323].

(УДД 1, УУР В)

Комментарии: детям в возрасте младше 2-х лет #канакинумаб** (L04AC) назначается по жизненным показаниям, по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей.

Контроль эффективности терапии — см. Приложения Г1 - Г5.

- Рекомендуется назначение канакинумаба** (L04AC) в дозе 4 мг/кг/введение подкожно 1 раз в 4 нед. в сочетании с метотрексатом** (L01BA) или #лефлуномидом** (L04FFAA), в сочетании или без с ГК для перорального приема и/или внутривенного введения при наличии

активного артрита с целью индукции ремиссии сЮА [6, 291, 292, 296, 316 - 318, 321 - 323].
(для схем с применением канакинумаба в сочетании с метотрексатом** – УДД 1, УРР В; для схем с применением канакинумаба** в сочетании с #лефлуномидом** – УДД 5, УРР С)

Комментарии: детям в возрасте младше 2-х лет #канакинумаб** (L04AC) назначается по жизненным показаниям, по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей.

Контроль эффективности терапии – см. Приложения Г1 - Г5.

- Рекомендуется назначение анакинры** (L04AC) детям с массой тела ≥ 50 кг – в дозе 100 мг/сут. подкожно ежедневно; детям с массой тела < 50 кг – в дозе 1 – 2 мг/кг/сут. подкожно ежедневно в качестве монотерапии или в сочетании с ГК для перорального приема и/или внутривенного введения при отсутствии активного артрита с целью индукции ремиссии сЮА [6, 291, 292, 324, 325].

(УДД 5, УРР С)

Комментарии: детям в возрасте младше 8 мес. и с массой тела менее 10 кг #анакинра** (L04AC) назначается по жизненным показаниям, по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей.

Контроль эффективности терапии – см. Приложения Г1 - Г5.

- Рекомендуется назначение анакинры** (L04AC) детям с массой тела ≥ 50 кг – в дозе 100 мг/сут. подкожно ежедневно; детям с массой тела < 50 кг – в дозе 1-2 мг/кг/сут. подкожно ежедневно в сочетании или без метотрексата** (L01BA) или #лефлуномида** (L04FFAA) в сочетании или без ГК для перорального приема и/или внутривенного введения при наличии активного артрита с целью индукции ремиссии сЮА [6, 291, 292, 324, 325].

(УДД 5, УРР С)

Комментарии: детям в возрасте младше 8 мес. и с массой тела менее 10 кг #анакинра** (L04AC) назначается по жизненным показаниям, по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей.

Контроль эффективности терапии – см. Приложения Г1 - Г5.

- Рекомендуется переключение на генно-инженерный биологический препарат с другим механизмом действия при недостижении пациентом 50% улучшения по критериям АКРпеди через 3 мес. или стадии неактивной болезни по критериям С. Wallace – через 6 мес., или на любом этапе лечения при персистировании лихорадки, или нарастании активности болезни на фоне монотерапии тоцилизумабом** (L04AC) или канакинумабом** (L04AC), или анакинрой** (L04AC), или в сочетании с метотрексатом** (L01BA), или с #лефлуномидом** (L04FFAA) [3, 6, 7, 291, 292, 317, 326].

(УДД 5, УРР С)

- Рекомендуется переключение на генно-инженерный биологический препарат с другим механизмом действия на любом этапе лечения при непереносимости тоцилизумаба** (L04AC) или канакинумаба** (L04AC) или анакинры** (L04AC) [6, 291, 292, 294, 296, 313, 316 - 318, 321].

(УДД 5, УРР С)

- Рекомендуется назначение канакинумаба** (L04AC) в дозе 4 мг/кг/введение подкожно 1 раз в 4 нед. или анакинры** (L04AC) детям с массой тела ≥ 50 кг – в дозе 100 мг/сут. подкожно ежедневно; детям с массой тела < 50 кг – в дозе 1-2 мг/кг/сут. подкожно ежедневно в сочетании или без метотрексата** (L01BA) или #лефлуномида** (L04FFAA) при неэффективности и/или непереносимости тоцилизумаба** (L04AC) с целью индукции/поддержания ремиссии сЮА [6, 16, 291, 292, 294, 296, 316 - 318, 321, 322].

(УДД 5, УРР С)

Комментарии: детям в возрасте младше 2-х лет #канакинумаб** (L04AC) назначается по жизненным показаниям, по решению врачебной комиссии, после получения

информированного согласия родителей.

Детям в возрасте младше 8 мес. и с массой тела менее 10 кг #анакинра** (L04AC) назначается по жизненным показаниям, по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей.

Контроль эффективности терапии — см. Приложения Г1 - Г5.

- Рекомендуется назначение тоцилизумаба** (L04AC) у детей с массой тела ≥ 30 кг — в дозе 8 мг/кг/введение внутривенно 1 раз в 2 нед. или в дозе 162 мг подкожно 1 раз в нед.; у детей с массой тела < 30 кг — в дозе 12 мг/кг/введение внутривенно или 162 мг подкожно 1 раз в 2 нед. в сочетании или без метотрексата** (L01BA) или #лефлуномида** (L04FFAA при неэффективности и/или непереносимости канакинумаба** (L04AC) или анакинры** (L04AC) с целью индукции/поддержания ремиссии сЮА [6, 291, 292, 296, 316 - 318, 321, 322]. (для схем с применением тоцилизумаба** в формах для подкожного и внутривенного введения в сочетании с метотрексатом** — УДД 4, УРР С; для схем с применением тоцилизумаба** в формах для подкожного и внутривенного введения в сочетании с #лефлуномидом** — УДД 5, УРР С)

Комментарии: детям в возрасте младше 2-х лет #тоцилизумаб** (L04AC) в форме для внутривенного введения или детям младше 1 года #тоцилизумаб** (L04AC) в форме для подкожного введения назначается по жизненным показаниям, по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей.

Контроль эффективности терапии — см. Приложения Г1 - Г5.

- Рекомендуется назначение #ритуксимаба** (L01XC) в дозе 375 мг/м² поверхности тела внутривенно 1 раз в нед. в течение 4 последовательных недель при неэффективности/непереносимости монотерапии тоцилизумабом** (L04AC) или канакинумабом** (L04AC), или анакинрой** (L04AC) или в сочетании с метотрексатом** (L01BA), или с #лефлуномидом** (L04FFAA) с целью поддержания/индукции ремиссии сЮА [3, 6, 291, 292, 317, 318, 327 - 331]. (для схем с применением тоцилизумаба** или канакинумаба**, или анакинры**, или #ритуксимаба** в сочетании с метотрексатом** — УДД 4, УРР С; для схем с применением тоцилизумаба** или канакинумаба**, или анакинры**, или #ритуксимаба** в сочетании с #лефлуномидом** — УДД 5, УРР С)

Комментарии: #ритуксимаб** назначается при персистировании системных проявлений и/или недостижении пациентом 50% улучшения по критериям АКР педи через 3 мес., или стадии неактивной болезни по критериям С. Wallace — через 6 мес на фоне лечения вторым/третьим ГИБП (тоцилизумабом** (L04AC) или канакинумабом** (L04AC), или анакинрой** (L04AC)) в сочетании (или без) с метотрексатом** или #лефлуномидом** (L04FFAA) [326].

Курсы лечения #ритуксимабом** (L01XC) (4 инфузии в течение 4-х последовательных недель) проводятся 1 раз в 22 – 24 недели при сохраняющейся активности заболевания с учетом инфекционных и неинфекционных осложнений. Если после 3-его курса лечения #ритуксимабом** (L01XC) не достигнута стадия неактивной болезни/ремиссия, лечение ритуксимабом рекомендуется прекратить.

#Ритуксимаб** (L01XC) назначается по жизненным показаниям, по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей и детей в возрасте старше 15 лет.

Контроль эффективности терапии — см. Приложения Г1 - Г5.

- Рекомендуется назначение #ритуксимаба** (L01XC) в комбинации с #ко-тримоксазолом** (J01EE) в дозе 5 мг/кг по триметоприму перорально 3 раза в неделю или ежедневно с целью профилактики пневмоцистной пневмонии в соответствии с международными рекомендациями [3, 7, 217, 243, 332].

(УДД 5, УРР С)

- Рекомендуется переключение на ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) (L04AB) при ремиссии системных проявлений длительностью не менее года и рецидивирующем артрите на фоне терапии тоцилизумабом** (L04AC) или канакинумабом**

(L04AC), или анакинрой** (L04AC) в сочетании с метотрексатом** (L01BA) или #лефлуномидом** (L04FFAA) с целью поддержания/индукции ремиссии сЮА [333 - 342]. (для схем, с применением тоцилизумаба** или канакинумаба**, или анакинры**, или ингибиторов фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) в сочетании с метотрексатом** – УДД 1, УРР А; для схем с применением тоцилизумаба** или канакинумаба**, или анакинры**, или ингибиторов фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) в сочетании с #лефлуномидом** – УДД 5, УРР С)

Комментарии: контроль эффективности терапии – см. Приложения Г1 - Г5.

- Рекомендуется назначение:
- #адалимумаба** (L04AB) детям ≥ 2 лет с массой тела 15 – 30 кг – в дозе 20 мг; с массой тела > 30 кг – в дозе 40 мг подкожно 1 раз в 2 нед [343].
- или #этанерцепта** (L04AB) в дозе 0,2 – 0,4 мг/кг/введение 2 раза в нед. или 0,8 мг/кг/введение 1 раз в нед. [343, 344],
- или #голимумаба** (L04AB) детям ≥ 2 лет в дозе 30 мг/м² (максимально 50 мг) подкожно 1 раз в 4 нед. [333, 345]

в комбинации с метотрексатом** (L01BA) или #лефлуномидом** (L04FFAA), или в качестве монотерапии с целью индукции/поддержания ремиссии сЮА [333 - 338, 343 - 345]

(УДД 5, УРР С).

Комментарии: моноклональные антитела к ФНО-альфа (#адалимумаб**, #голимумаб**) (L04AB) предпочтительно назначать в сочетании с метотрексатом** или #лефлуномидом** для снижения риска формирования нейтрализующих антител.

Дозы и порядок назначения метотрексата** (L01BA) и #лефлуномида** (L04FFAA) см. выше.

Вне возрастных показаний #адалимумаб** (L04AB), #этанерцепт** (L04AB) и #голимумаб** (L04AB) назначаются по жизненным показаниям, по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей [313].

Показание к применению у детей и подростков с юношеским артритом в возрасте от 2 до 17 лет и с массой тела менее 62,5 кг имеет только лекарственный препарат этанерцепт** «лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения». Лекарственный препарат этанерцепт** «раствор для подкожного введения» имеет противопоказание к применению – детский возраст младше 12 лет и с массой тела менее 62,5 кг. [346 - 349]

Согласно письму разъяснению ФАС NTH/109573/21 от 22.12.2021 и медицинским инструкциям по применению лекарственного препарата Этанерцепт** [350]:

использование лекарственной формы «раствор для подкожного введения» вместо «лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения» у детей младше 12 лет и массой тела менее 62,5 кг не признается приемлемым в связи с различиями в конечной концентрации растворов и отсутствии исследований, позволяющих оценить переносимость, эффективность и фармакокинетику применения у детей раствора в дозировке 50 мг/мл. Таким образом, замена лекарственной формы «лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения» у данного пациента является невозможной.

Для лечения пациентов с сЮА целесообразно применять лекарственный препарат адалимумаб** безцитратную форму 40 мг/0,4 мл с целью избежания причинения детям необоснованной боли, которая развивается при применении лекарственного препарата адалимумаб** цитратной формы 40 мг/0,8 мл [351 - 355].

Учитывая выраженный болевой синдром при применении лекарственного препарата адалимумаб** цитратной формы 40 мг/0,8 мл применение данной формы препарата у пациентов детского возраста является невозможным [351 - 355].

- Рекомендуется дополнительное назначение #тофацитиниба** (L04AA29) в дозе 2,5 – 5 мг 2 раза/сут. перорально пациентам при рефрактерном течении сЮА (с активными системными проявлениями и/или артритом) в комбинации с тоцилизумабом** (L04AC) или канакинумабом** (L04AC), или анакинрой** (L04AC) или ингибиторами фактора некроза

опухоли альфа (ФНО-альфа) (L04AB) в сочетании или без метотрексата** (L01BA) или #лефлуномида** (L04FFAA) с целью индукции/поддержания ремиссии сЮА [6, 291, 292, 356, 357]. (для схем, с применением #тофацитиниба** в комбинации с тоцилизумабом** или канакинумабом**, или анакинрой**, или ингибиторами фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) в сочетании с метотрексатом** – УДД 2, УРР В; для схем, с применением #тофацитиниба** в комбинации с тоцилизумабом** или канакинумабом**, или анакинрой**, или ингибиторами фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) в сочетании с #лефлуномидом** – УДД 5, УРР С)

Комментарии: #тофацитиниб** (L04AA29) назначается по жизненным показаниям, по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей и детей старше 15 лет.

Контроль эффективности терапии – см. Приложения Г1 - Г5

- Рекомендуется назначение #упадацитиниба** (L04AA) пациентам старше 12 лет, с массой тела ≥ 40 кг в дозе 15 мг/сут. перорально пациентам при рефрактерном течении сЮА (с активными системными проявлениями и/или артритом) на фоне терапии тоцилизумабом** (L04AC) или канакинумабом** (L04AC), или анакинрой** (L04AC), или ингибиторами фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) (L04AB) в сочетании с метотрексатом** (L01BA) или без #лефлуномида** с целью индукции/поддержания ремиссии сЮА [6, 291, 292, 358]. (для схем с применением #упадацитиниба** в сочетании с метотрексатом** – УДД 4, УРР С; для схем, с применением #упадацитиниба в сочетании с #лефлуномидом** – УДД 5, УРР С)

Комментарии: #упадацитиниб** (L04AA44) назначается по жизненным показаниям, по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей и детей старше 15 лет.

Контроль эффективности терапии – см. Приложения Г1 - Г5

- Рекомендуется назначение #абатацепта** (L04AA) в дозе 10 мг/кг/ведение по схеме 0, 2, 4-я нед., далее каждые 4 нед. при рефрактерном течении суставного синдрома без активных системных проявлений на фоне терапии тоцилизумабом** (L04AC), или канакинумабом** (L04AC), или анакинрой** (L04AC), или ингибиторами фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) (L04AB), или #тофацитинибом** (L04AA29), или #упадацитинибом** (L04AA) в сочетании или без метотрексата** (L01BA) или #лефлуномида** (L04FFAA) с целью индукции/поддержания ремиссии сЮА [6, 291, 292, 359 - 361]. (для схем с применением #абатацепта** в сочетании с метотрексатом** – УДД 2, УРР В; для схем, с применением #абатацепта** в сочетании с #лефлуномидом** – УДД 5, УРР С)

Комментарии: #абатацепт** (L04AA44) назначается по жизненным показаниям, по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей и детей старше 15 лет.

Контроль эффективности терапии – см. Приложения Г1 - Г5

- Рекомендуется проведение контроля эффективности любого лекарственного препарата, применяемого для патогенетической терапии через 3 и 6, далее каждые 6 месяцев терапии (препарат эффективен при достижении 50% улучшения по критериям АКРпеди через 3 мес. или стадии неактивной болезни через 6 мес., или ремиссии через 12 мес. по критериям С. Wallace) [1, 317, 362].

(УДД 4, УРР С)

- Рекомендуется коррекция терапии (переключение препаратов) до достижения эффективности или минимальной/низкой активности болезни у пациентов с длительно текущим заболеванием вне зависимости от применяемого препарата [1, 317, 362].

(УДД 4, УРР С)

3.1.2. Юношеский артрит с системным началом с гемофагоцитарным синдромом

- Рекомендуется назначение и проведение терапии в условиях ревматологического стационара после проведения диагностики, в том числе дифференциальной диагностики, и установления/подтверждения диагноза сЮА с гемофагоцитарным синдромом всем

пациентам с целью обеспечения возможности профилактики и своевременного купирования тяжелых осложнений [1, 363].

(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 [1, 180, 188, 195].

(УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется назначение ГК (H02AB) в комбинации с #циклоспорином** (L04AD) и #иммуноглобулином человека нормальным** (J06BA) всем пациентам с целью купирования ГФС [177, 180, 188, 193, 364 - 366].

(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/сут. внутривенно всем пациентам с целью купирования ГФС [177, 188, 193, 364 - 367].

(УДД 5, УУР С)

Комментарии: #дексаметазон** (H02AB) и #циклоспорин** (L04AD) назначаются по жизненным показаниям по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей и детей в возрасте старше 15 лет.

- Рекомендуется постепенное снижение дозы внутривенных ГК после купирования клинических и лабораторных признаков ГФС по следующим схемам:
- #дексаметазон** (H02AB) 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 [1, 188, 363, 364, 366, 368 - 371].

(УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется назначение #циклоспорина** в дозе 3 – 5 мг/кг/сут. внутривенно или перорально всем пациентам с целью купирования ГФС [177, 180, 188, 193, 364 - 366, 368, 372].

(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 [188, 193, 366, 368, 373, 374].

(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.

#Иммуноглобулин человека нормальный** (J06BA) назначается по жизненным показаниям, по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей и детей старше 15 лет.

- 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 $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$, нормализация уровня фибриногена крови, снижение концентрации ферритина сыворотки крови на 25%) каждые 48 часов с целью решения вопроса о продолжении/смене схемы индукционной терапии [180, 188].

(УДД 5, УУР С)

Комментарии: при достижении ответа следует продолжить терапию до достижения стадии неактивной болезни.

- 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 [180, 188, 375 - 380].

(УДД 4, УУР С)

Комментарии: #анакинра** (L04AC) назначается по жизненным показаниям, по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей и детей старше 15 лет.

- 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 [188, 381, 382]. (УДД 4, УУР С)

Комментарии: #руксолитиниб** и #тофацитиниб** назначаются по жизненным показаниям, по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей и детей старше 15 лет.

- Рекомендуется переключение на #ритуксимаб** (L01XC) в дозе 375 мг/м² в нед. внутривенно в течение 1 – 4 последовательных недель при неэффективности комбинации #анакинры** (L04AC) с ГК, #циклоспорином** (L04AD), #иммуноглобулином человека нормальным** (J06BA) и #руксолитинибом** или #тофацинибом** (L04AA) с целью купирования ГФС [188, 368, 383].

(УДД 4, УУР С)

Комментарии: #ритуксимаб** (L01XC), назначается по жизненным показаниям, по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей и детей старше 15 лет.

- Рекомендуется назначение #ко-тримоксазола** (J01EE) в дозе 5 мг/кг по триметоприму перорально 3 раза в нед. или ежедневно в комбинации с #ритуксимабом** (L01XC) с целью профилактики пневмоцистной пневмонии [3, 7, 217, 243, 384].

(УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется назначение #преднизолона** в дозе 1 – 2 мг/кг/перорально или #метилпреднизолона** (H02AB) в дозе эквивалентной преднизолону, при неэффективности комбинированной терапии ГФС или реактивации ГФС на фоне снижения/отмены внутривенных ГК с целью купирования ГФС [177, 180, 188, 193, 385].

(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 [3, 7, 157, 386 - 389].

(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 [3, 7, 387, 390].

(УДД 5, УУР С)

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

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 [3, 391 - 394].

(УДД 5, УУР С)

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

- 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)

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

- Рекомендуется назначение #ритуксимаба** в качестве ГИБП первого выбора в сочетании с #циклоспорином**, #иммуноглобулином человека нормальным** и #ко-тримоксазолом** при активной Эпштейна-Барр вирусной инфекции с целью подавления репликации вируса в В-лимфоцитах и купирования ГФС [3, 7, 193, 396].

(УДД 5, УУР С)

Комментарии:

Режимы применения:

- #ритуксимаб** (L01XC) – в дозе 375 мг/м2/нед. внутривенно в течение 1 – 4 последовательных недель [396];
- #циклоспорин** (L04AD) – 3 - 5 мг/кг/сут. [193, 396];
- #иммуноглобулин человека нормальный** (J06BA) – 1 - 2 г/кг/курс в течение 2-х дней [193, 396];
- #ко-тримоксазол** (J01EE) – порядок назначения и дозы #ко-тримоксазола** (J01EE) см. выше [243, 384].

#Ритуксимаб** (L01XC) назначается по жизненным показаниям, по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей/пациентов в возрасте старше 15 лет.

- Рекомендуется назначение антитромботических средств (B01A): препаратов из группы гепарина (B01B) или прямых ингибиторов фактора Ха (B01AF); антиагрегантов, кроме гепарина (B01AC); антифибринолитических средств (B02A) всем пациентам с целью предотвращения тромботических осложнений и купирования коагулопатии [17, 103, 105, 180, 185, 192, 397 - 399].

(УДД 5, УУР С)

Комментарии: антитромботические средства (B01A) вне возрастных показаний назначаются по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей и детей старше 15 лет.

- Рекомендуется проведение гемотрансфузии при развитии коагулопатии потребления, кровотечения с целью восстановления баланса в системе гемостаза [187, 400].

(УДД 5, УУР С)

Комментарии: при развитии коагулопатии потребления проводятся гемотрансфузия в виде трансфузии крови и препаратов крови (B05A): эритроцитарной массы, свежезамороженной плазмы, фактора свертывания крови VII, тромбомассы, криопреципитата 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 [1, 3, 7, 401, 402].

(УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется назначение антибактериальных препаратов системного действия (J01) в сочетании с противогрибковыми препаратами системного действия (J02A) до разрешения агранулоцитоза при снижении абсолютного числа нейтрофилов $\leq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ плановое с целью профилактики развития инфекционных осложнений [3, 7, 104, 403, 404].

(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 [47, 101 - 105, 180, 188, 403 - 407].

(УДД 5, УУР С)

Комментарии: антибактериальные препараты системного действия (J01), противогрибковые препараты системного действия (J02A) и противовирусные препараты (J05) вне возрастных показаний назначаются по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей и детей старше 15 лет.

- 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 [47, 101 - 105, 180, 403 - 406].

(УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение лечения ГФС до достижения критериев неактивной стадии (отсутствие лихорадки, спленомегалии, цитопении ($\text{Hb} \geq 90 \text{ г/л}$, тромбоциты $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$), уровень триглицеридов крови $< 3 \text{ ммоль/л}$ или $< 265 \text{ мг/дл}$, ферритина $\leq 500 \text{ г/л}$, нормализация показателей цереброспинальной жидкости (при поражении ЦНС)) с целью предотвращения развития полиорганной недостаточности и летального исхода [408].

(УДД 5, УУР С)

Комментарии: после купирования ГФС рекомендуется проведение терапии с целью поддержания ремиссии сЮА (см. выше).

3.1.3. Основные принципы лечения ювенильного идиопатического артрита (Педиатрическая Ревматологическая Европейская Ассоциация, PRES)

1. Главной целью лечения пациентов с ЮИА является клиническая ремиссия — отсутствие симптомов воспалительной активности, включая системные проявления (2bC)* (см.

Приложения Г1 - Г4).

2. Минимальная (или низкая) активность болезни может быть альтернативной целью исключительно у пациентов с длительно текущим заболеванием (2cB)* (см. Приложения Г1 - Г5).

3. Определение цели, выбор терапии должен базироваться на индивидуальных особенностях ребенка и согласовываться с родителем/пациентом (5D)*.

4. Активность болезни должна регулярно оцениваться и документироваться с использованием валидированных комплексных инструментов (2cC)* (см. Приложения Г1 - Г4).

5. Частота проведения контроля зависит от типа ЮИА, активности заболевания, наличия системных проявлений (5 C)*.

6. Снижение активности болезни на 50% должно быть достигнуто у всех пациентов по крайней мере через 3 месяца, а цель (неактивная болезнь/ремиссия) — через 6 месяцев лечения. У пациентов с сЮИА с активными системными проявлениями лихорадка должна купироваться через 1 неделю (2bB)*.

7. Терапия должна корректироваться до тех пор, пока цель не будет достигнута (2bC)*.

8. Мониторинг должен быть постоянным для обеспечения контроля сохранения ремиссии (цели) (2bC)* [317].

A. Терапевтическая стратегия лечения ЮИА основана на сотрудничестве родителей/пациента, детской ревматологической команды, осуществляющей лечение и реабилитацию пациента.

B. Ювенильный идиопатический артрит — гетерогенная группа болезней, что предусматривает различные терапевтические подходы.

C. Основные цели лечения ЮИА — контроль над клиническими и лабораторными проявлениями болезни, предотвращение прогрессирования костно-хрящевой деструкции; избежание развития коморбидных состояний и побочных эффектов лекарственных препаратов; обеспечение функциональной активности, роста, развития, высокого качества жизни и социальной адаптации ребенка.

D. Прекращение воспалительного процесса — необходимое условие достижения поставленных целей.

E. Длительное применение системных ГК неприемлемо для достижения цели.

F. Для достижения цели необходим мониторинг активности болезни и коррекция терапии [317].

- Критерии PRES

3.2. Хирургическое лечение

- Рекомендовано эндопротезирование сустава с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) детям с 3 — 4 стадией вторичного коксартроза с учетом возрастных ограничений [1, 3, 7, 158, 409].

(УДД 4, УУР C)

3.3. Немедикаментозное лечение

- Рекомендуется ограничение двигательного режима ребенка в периоды обострения заболевания [1, 3, 7, 158].

(УДД 5, УУР C)

Комментарии: полная иммобилизация суставов с наложением лангет противопоказана, это способствует развитию контрактур, атрофии мышечной ткани, усугублению остеопороза, быстрому развитию анкилоза. Физические упражнения способствуют сохранению функциональной активности суставов. Полезны езда на велосипеде, плавание, прогулки. Бег, прыжки, активные игры нежелательны. Рекомендуется сохранять прямую осанку при ходьбе и сидении, спать на жестком матрасе и тонкой подушке.

Исключить психоэмоциональные нагрузки, пребывание на солнце.

- Рекомендуется употребление пищи с повышенным содержанием кальция и витамина D с целью профилактики остеопороза [1, 3, 7, 272, 273, 292, 410].

(УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется применение шин, лонгет, стелек с целью коррекции ортопедических нарушений [1, 3, 7, 158].

(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 (реализация услуг) медицинской реабилитации пациентам с системными поражениями соединительной ткани, воспалительными артропатиями, спондилопатиями [3, 7, 292, 411 - 427].

(УДД 2, УУР В)

Комментарии: проводится у всех пациентов; 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, кинезотерапия, 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 пациентам с поражением суставов, мышечной атрофией, стероидной миопатией при достижении низкой степени активности заболевания, стадии неактивной болезни/ремиссии [3, 7, 292, 411 - 414].

(УДД 5, УУР С)

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

- Рекомендуется проведение школы психологической реабилитации для пациентов с сЮА и их родственников [3, 7, 168, 169, 428].

(УДД 3, 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 (психологической терапии, психологического консультирования, психологической коррекции и психологической реабилитации); виды психотерапии (динамическая, когнитивно-поведенческая, экзистенциально-гуманистическая, психотерапии с помощью неосновных ее направлений – арт-терапия, телесноориентированная психотерапия, психодрама, суггестивная психотерапия и т.п.); формы психотерапии (индивидуальная, семейно-супружеская, групповая, психотерапии в условиях естественной среды, средовой психотерапии).

- Рекомендуется проведение «Школы для детей с ревматическими болезнями и их родителей» [3, 7, 168, 169, 428].

(УДД 3, УУР С)

Комментарии: 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 не разработана, поскольку этиология сЮА окончательно не установлена.

- Рекомендуется проведение профилактики осложнений и обострений сЮА, побочных эффектов противоревматической терапии [3, 6, 7, 16, 76, 429].

(УДД 5, УУР С)

Комментарии: для профилактики обострений и осложнений сЮА 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.

- Не рекомендуется проведение вакцинации живыми и живыми ослабленными вакцинами одновременно с терапией ГИБП и иммунодепрессантами пациентам, получающим ГИБП [3, 7, 430, 431].

(УДД 5, УУР С)

Комментарии: безопасность подобного сочетания не установлена. Может развиваться обострение сЮА. Отсутствуют данные о вторичной передаче инфекции от пациентов, вакцинированных живыми вакцинами, к пациентам, получающих 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 иммунодепрессантами и/или ГИБП в сочетании или без ГК, путем проведения пассивной иммунизации препаратами противовирусных моноклональных антител (J06BD) [432].

(УДД 4, УУР С)

- Рекомендуется проведение вакцинации вакциной для профилактики пневмококковой инфекции полисахаридной, конъюгированной, адсорбированной**, содержащей капсулярные полисахариды 13 серотипов пневмококка всех пациентов с сЮА, до назначения или на любом этапе терапии иммунодепрессантами и/или 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 [430, 433 - 435].

(УДД 3, УУР В)

Комментарии: вакцинация вакциной для профилактики пневмококковой инфекции, содержащей капсулярные полисахариды 13 серотипов пневмококка пациентов, получающих тоцилизумаб** и канакинумаб**, проводится за 2 нед. до планируемой инфузии или через 2 нед. после; пациентов, получающих #этанерцепт**, — за 1 неделю до планируемой инъекции или через 1 нед. после; пациентов, получающих #адалимумаб** и #голимумаб**, — за 2 и 4 нед. до планируемой инъекции или через 2 и 4 нед. после, соответственно, пациентов, которым планируется назначение #ритуксимаба** — до проведения первой инфузии для профилактики инфекционных осложнений, повышения приверженности лечению и профилактики обострений сЮА.

5.2. Контрольное обследование пациентов с юношеским артритом с системным началом в условиях стационара/дневного стационара, инициировавшего назначение ГИБП/иммунодепрессанта.

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

Жалобы и анамнез см. пункт 2.1.

Физикальное обследование см. пункт 2.2.

- Рекомендуется проведение оценки эффективности лечения и безопасности противоревматической терапии всем пациентам с установленным диагнозом сЮА в условиях ревматологического стационара, 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, 3, 6, 7].

(УДД 5, УУР С)

Комментарии: основная цель лечения — достижение 50% улучшений по критериям Американского колледжа ревматолога через 3 мес. и стадии неактивной болезни по критериям неактивной болезни/ремиссии С. Wallace через 6 мес.

- Рекомендуется 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) всем пациентам с целью выявления активности болезни и контроля безопасности противоревматических препаратов [1, 3, 6, 7].

(УДД 5, УУР С)

Комментарии: показатели общего (клинического) анализа крови должны быть в пределах нормальных значений. Одно-, двух или трехростковая цитопения может быть признаком обострения болезни и/или нежелательным проявлением лечения ГИБП и/или иммунодепрессанта.

Лейкопения наиболее часто развивается при применении тоцилизумаба** и #ритуксимаба**, реже на фоне других иммунодепрессантов и ГИБП.

Тромбоцитопения может развиваться на фоне лечения любым ГИБП и иммунодепрессантом.

При наличии данных о повторных эпизодах развития тромбоцитопении проводится коррекция терапии ГИБП и/или иммунодепрессантом.

- Рекомендуется прекращение инфузий ГИБП и/или инъекций/приема иммунодепрессантов (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 [1, 3, 6, 7].

(УДД 5, УУР С)

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

- Рекомендуется отмена иммунодепрессанта и/или ГИБП 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 [1, 3, 6, 7].

(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) до полной нормализации числа лейкоцитов и нейтрофилов [1, 3, 6, 7, 401, 402, 404].

(УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется назначение колониестимулирующего фактора #филграстима** (ЛО3АА) 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 $\leq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ [1, 3, 6, 7, 401, 402, 404].

(УДД 5, УУР С)

Комментарии: прием ранее назначенных ГК перорально следует продолжить.

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 [1, 3, 6, 7, 401, 402, 404].

(УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется возобновление лечения иммунодепрессантом, и/или ГИБП 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 сЮА [1, 3, 6, 7].

(УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение коррекции терапии иммунодепрессантом, и/или ГИБП 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 [1, 3, 6, 7].

(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 иммунодепрессантами и/или #ритуксимабом** [1, 3, 6, 7, 436].

(УДД 4, УУР С)

- Рекомендуется 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 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, исследование уровня холестерина липопротеинов низкой плотности, исследование уровня холестерина липопротеинов высокой плотности в крови, определение активности креатинкиназы в крови, определение активности панкреатической амилазы в крови, определение активности липазы в крови всем пациентам с целью контроля активности заболевания, функции печени, почек, поджелудочной железы, электролитного баланса в условиях проведения терапии в условиях проведения иммуносупрессивной и/или генно-инженерной биологической терапии [1, 3, 6, 7].

(УДД 5, УУР С)

Комментарии: повышение уровня креатинина и/или мочевины, и/или мочевой кислоты, и/или общего билирубина, и/или К, и/или холестерина, и/или триглицеридов; повышение активности ЛДГ и/или АЛТ, и/или АСТ, и/или ГГТ, и/или ЩФ, и/или амилазы может быть нежелательным проявлением лечения НПВП и/или иммунодепрессантом, и/или ГИБП, и/или ГК.

Железо сыворотки крови в стадии ремиссии заболевания соответствует референсным значениям.

- Рекомендуется временная отмена иммунодепрессанта и/или ГИБП 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 всем пациентам с целью предотвращения развития жизнеугрожающего осложнения [1, 3, 6, 7].

(УДД 5, УУР С)

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

- Рекомендуется возобновление терапии иммунодепрессантом и/или ГИБП всем пациентам в той же дозе после нормализации показателей биохимического анализа крови общетерапевтического с целью поддержания ремиссии сЮА [1, 3, 6, 7, 157].

(УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение коррекции терапии иммунодепрессантом и/или ГИБП всем пациентам при наличии данных о повторных эпизодах повышения биохимического(их) показателя(ей) с целью контроля нежелательных явлений на фоне терапии [1, 3, 6, 7].

(УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется определение содержания антител к антигенам ядра клетки и ДНК в крови всем пациентам, получающим ингибиторы ФНО-альфа, с целью контроля развития волчаночноподобного синдрома [1, 3, 6, 7].

(УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови всем пациентам с целью определения выраженности воспалительного процесса [1, 3, 6, 7, 34].

(УДД 3, УУР С)

Комментарии: повышении уровня С-реактивного белка в сыворотке крови — признак присоединения вторичной инфекции и/или развития ГФС.

- Рекомендуется исследование уровня иммуноглобулинов в крови всем пациентам с целью выявления вторичного иммунодефицитного состояния в условиях иммуносупрессивной и/или генно-инженерной биологической терапии [1, 3, 6, 7, 437 - 439].

(УДД 5, УУР С)

Комментарии: снижение уровня иммуноглобулинов развивается при вторичном иммунодефицитном состоянии, преимущественно на фоне лечения #ритуксимабом** в условиях деплеции В лимфоцитов.

- Рекомендуется назначение #иммуноглобулина человека нормального** (J06BA) в дозе 400 мг/кг, при недостижении достаточного уровня иммуноглобулинов крови в дозе 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 [1, 3, 6, 7, 437 - 441].

(УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется пропустить плановую инфузию #ритуксимаба**, продолжить лечение иммунодепрессантом и прием ранее назначенных ГК перорально при снижении уровня иммуноглобулинов крови с целью контроля нежелательных явлений на фоне терапии [3, 1, 6, 7, 442 - 444].

(УДД 4, УУР С)

- Рекомендуется возобновление инфузий #ритуксимаба**, после восстановления уровня иммуноглобулинов крови с целью поддержания ремиссии сЮА [1, 3, 6, 7, 442 - 444].

(УДД 4, УУР С)

- Рекомендуется исследование уровня прокальцитонина в крови всем пациентам с лихорадкой с целью исключения сепсиса [1, 3, 6, 7, 40].

(УДД 3, УУР С)

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

- 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, тромбоза графия, 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 [47, 101 - 105, 405].

(УДД 4, УУР С)

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

- 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 рекомендациями по лечению сепсиса у детей [47, 101 - 105, 405, 445].

(УДД 5, УУР С)

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

При развитии сепсиса введение ГИБП и инъекции/прием иммунодепрессанта прекращаются на весь период лечения антибиотиками. Прием ранее назначенных ГК перорально следует продолжить.

При нарастании активности сЮА проводится пульс-терапия #метилпреднизолоном** (см. выше) и/или назначаются (повышается доза) ГК для перорального приема (см. лечение сЮА).

- Рекомендуется возобновление терапии иммунодепрессантом, и/или ГИБП не раньше, чем через неделю после полного купирования клинических и лабораторных признаков сепсиса и окончания антибактериальной терапии всем пациентам с целью поддержания ремиссии сЮА [1, 3, 6, 7, 157].

(УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется определение протромбинового индекса, исследование уровня растворимых фибриномономерных комплексов в крови, определение протромбинового (тромбопластинного) времени в крови или в плазме, определение активированного частичного тромбопластинного времени, определение тромбинового времени в крови, исследование уровня протеина С в крови, определение активности протеина S в крови, исследование уровня плазминогена в крови, исследование уровня фибриногена в крови, определение концентрации Д-димера в крови, исследование активности и свойств фактора Виллебранда в крови, определение, активности антитромбина III в крови всем пациентам с целью оценки состояния системы гемостаза [3, 7, 17 - 24].

(УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение тромбозластографии пациентам с ГФС, сепсисом, признаками гиперкоагуляции и гипокоагуляции, пациентам, получающим антитромботические средства (B01A) с целью оценки эффективности антикоагулянтной терапии и определения дальнейшей тактики лечения [17, 19, 20, 25, 26, 28, 29, 191].

(УДД 4, УУР С)

- Рекомендуется исследование уровня гепарина в крови всем пациентам с целью оценки состояния системы гемостаза и эффективности антикоагулянтной терапии [17, 19, 20, 25, 26].

(УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется назначение/коррекция терапии антитромботическими средствами (B01A): препаратами из группы гепарина (B01B) или прямыми ингибиторами фактора Ха (B01AF); антиагрегантами кроме гепарина (B01AC); антифибринолитическими средствами (B02A) при развитии гиперкоагуляции, коагулопатии, внутрисосудистого диссеминированного свертывания по данным коагулограммы (ориентировочное исследование системы гемостаза) и тромбозластограммы [17, 19, 20, 25, 26].

(УДД 5, УУР С)

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

- Рекомендуется проведение гемотрансфузии в соответствии с показаниями пациентам с коагулопатией потребления/кровотечением [3, 103, 105, 185, 446].

(УДД 5, УУР С)

Комментарии: при развитии коагулопатии потребления проводятся гемотрансфузия в виде трансфузии крови и препаратов крови (B05A): эритроцитарной массы, свежезамороженной плазмы, фактора свертывания крови VII, тромбомассы и др. в соответствии с показаниями.

- Рекомендуется исследование популяций лимфоцитов всем пациентам, получающим #ритуксимаб** (L01XC), а также пациентам, часто болеющим вирусными, гнойными бактериальными инфекциями, в том числе оппортунистическими инфекциями для выявления субпопуляционного состава лимфоцитов (основных) [1, 3, 7, 238 - 240, 327, 329].

(УДД 4, УУР С)

Комментарии: снижение уровня субпопуляций Т и/или В лимфоцитов, и/или натуральных киллеров свидетельствует о развитии вторичного иммунодефицитного состояния в условиях лечения иммунодепрессантом и/или ГИБП. Полная деплеция CD19+В лимфоцитов развивается в условиях лечения моноклональными антителами CD20+В лимфоцитам #ритуксимабом**.

- 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, получающим иммунодепрессанты и/или ГИБП в сочетании (или без) с ГК, пациентам 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 [1, 3, 7, 47, 68 - 74, 447].

(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, получающим

иммунодепрессанты и/или ГИБП в сочетании (или без) с ГК, пациентам 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 [1, 3, 7, 70, 72, 75, 77 - 79].

(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 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, получающим иммунодепрессанты и/или ГИБП в сочетании (или без) с ГК, пациентам 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 [1, 3, 7, 70, 72, 75, 80, 448].

(УДД 4, УУР С)

- 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 всем пациентам, получающим иммунодепрессанты и/или ГИБП в сочетании (или без) с ГК, пациентам 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 [1, 72, 75, 78, 79, 81, 82].

(УДД 4, УУР С)

- Рекомендуется определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу Эпштейна-Барра (Epstein-Barr virus) в крови всем пациентам, получающим иммунодепрессанты и/или ГИБП в сочетании (или без) с ГК, пациентам 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 [3, 7, 69, 72, 75, 83].

(УДД 4, УУР С)

- Рекомендуется определение антител к капсидному антигену (VCA) вируса Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) в крови всем пациентам, получающим иммунодепрессанты и/или ГИБП в сочетании (или без) с ГК, пациентам 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 [3, 7, 69, 83].

(УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется определение антител класса G (IgG) к ранним белкам (EA) вируса Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) в крови всем пациентам, получающим иммунодепрессанты и/или ГИБП в сочетании (или без) с ГК, пациентам 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 [3, 7, 69, 83].

(УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется определение антител к вирусу простого герпеса (Herpes simplex virus) в крови всем пациентам, получающим иммунодепрессанты и/или ГИБП в сочетании (или без) с ГК, пациентам 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 [1, 3, 7, 47, 72, 75, 84 - 87].

(УДД 4, УУР С)

- Рекомендуется назначение #ацикловира** (J05AB) 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 в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению герпесвирусных инфекций у детей, в том числе имеющих иммунокомпрометированный статус [3, 7, 157, 386, 387, 390, 391].

(УДД 5, УУР С)

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

Лечение #ацикловиrom** проводится в течение 7 – 10 дней до полного исчезновения герпетических высыпаний.

- Рекомендуется назначение #ганцикловира** (J05AB) в дозе 6 мг/кг/введение внутривенно каждые 12 часов в течение 14 – 21 дня при развитии цитомегаловирусной инфекции или #ганцикловира** (J05AB) в дозе 10 мг/кг/введение внутривенно каждые 12 часов в течение 14 – 21 дня при развитии Эпштейна-Барр вирусной инфекции в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению иммунокомпрометированных детей [3, 7, 391, 393 - 395].

(УДД 5, УУР С)

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

- Рекомендуется временная отмена иммунодепрессанта и/или ГИБП всем пациентам при развитии инфекции, вызванной герпес-вирусами [1, 3, 6, 7].

(УДД 5, УУР С)

Комментарии: прием иммунодепрессанта, и/или ГИБП прекращается на время проведения противовирусной терапии. Прием ранее назначенных ГК перорально следует продолжить.

- Рекомендуется возобновление терапии иммунодепрессантом и/или ГИБП всем пациентам не ранее, чем через 1 нед. после полного купирования клинических и лабораторных признаков инфекции и окончания противовирусной терапии [1, 3, 6, 7, 157].

(УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение обследования на наличие/отсутствие туберкулеза (очаговая проба с туберкулином, тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении**, исследование уровня интерферона-гамма на антигены Mycobacterium tuberculosis complex в крови, компьютерная томография органов грудной полости) всем пациентам, получающим ГИБП и/или иммунодепрессанты в сочетании (или без) с ГК, не реже 2 раз в год [1, 3, 6, 7, 43, 157, 449, 450].

(УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется отмена иммунодепрессанта и/или ГИБП 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 [1, 3, 6, 7, 43, 449, 450].

(УДД 4, УУР С)

Комментарии: прием ранее назначенных ГК перорально следует продолжить.

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-фтизиатра первичный всем пациентам с положительной очаговой пробой с туберкулином и/или внутрикожной пробой с туберкулезным аллергеном, и/или повышенным уровнем интерферона-гамма на антигены Mycobacterium tuberculosis complex в крови, и/или поражением легких и/или внутригрудных

лимфатических узлов с целью решения вопроса о дальнейшем обследовании и проведении специфической терапии [1, 3, 6, 7, 43, 157, 449 - 451].

(УДД 5, УУР С)

Комментарии: при выявлении туберкулезной инфекции без очага проводится специфическая противотуберкулезная химиотерапия в течение 3-6 мес. (по решению врача-фтизиатра).

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

- Рекомендуется назначение ГК перорально всем пациентам при развитии обострения сЮА на время проведения специфической противотуберкулезной терапии с целью поддержания ремиссии сЮА [1, 3, 6, 7, 43, 157, 449, 450].

(УДД 5, УУР С)

Комментарии: вопрос о возобновлении терапии и выборе ГИБП и/или иммунодепрессанта решается после окончания специфической химиотерапии и консультации врача-фтизиатра.

- Рекомендуется возобновление терапии иммунодепрессантом и/или ГИБП всем пациентам после завершения специфической противотуберкулезной терапии и консультации врача-фтизиатра [1, 3, 6, 7, 43, 157, 449, 450].

(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 энтероколита (*Yersinia enterocolitica*) в крови всем пациентам с целью выявления инфицированности бактериями кишечной группы, развившейся в условиях лечения иммунодепрессантами и/или ГИБП в сочетании (или без) с ГК [1, 3, 7, 81, 452 - 459].

(УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется определение антител классов М, G (IgM, IgG) к шигелле Боуди (*Shigella boydii*) в крови, определение антител классов 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 инфицированности бактериями кишечной группы, развившейся в условиях лечения иммунодепрессантами и/или ГИБП в сочетании (или без) с ГК [1, 3, 7, 81, 452 - 459].

(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 энтероколита (*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 [1, 3, 7, 81, 452 - 459].

(УДД 5, УУР С)

Комментарии: введение ГИБП и инъекции/прием иммунодепрессанта прекращаются на весь период лечения антибактериальными препаратами системного действия. Прием ранее назначенных ГК перорально следует продолжить.

Лечение ГИБП и/или иммунодепрессантом возобновляется не раньше, чем через 1 нед. 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 (*Chlamydia pneumoniae*) в крови, определение антител классов М, G (IgM, IgG) к микоплазме пневмонии (*Mycoplasma pneumoniae*) в крови всем пациентам с целью выявления инфицированности микоплазмами и хламидиями, развившейся в условиях лечения иммунодепрессантами и/или ГИБП в сочетании (или без) с ГК [1, 3, 7, 48, 452, 455 - 460].

(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 (*Chlamydia pneumoniae*) в крови всем пациентам в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению микоплазменной и хламидийной инфекции у детей [1, 3, 7, 48, 452, 455 - 460].

(УДД 5, УУР С)

Комментарии: введение ГИБП и инъекции/прием иммунодепрессанта прекращаются на весь период лечения антибактериальными препаратами системного действия. Прием ранее назначенных ГК перорально следует продолжить.

Лечение ГИБП и/или иммунодепрессантом возобновляется не раньше, чем через 1 нед. после снижения лабораторных маркеров инфекции и окончания антибактериальной терапии.

- Рекомендуется микробиологическое (культуральное) исследование слизи с миндалин и задней стенки глотки на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы всем пациентам для выявления контаминации носоглотки патогенными или условно патогенными микроорганизмами, развившейся в условиях лечения иммунодепрессантами и/или ГИБП в сочетании с ГК [3, 7, 99, 100, 455 - 459].

(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 ГИБП и/или иммунодепрессантом не прекращается.

При наличии воспалительных изменений в носоглотке проводится антибактериальная терапия. Лечение ГИБП и инъекции/прием иммунодепрессанта прекращаются на время проведения противовирусной терапии. Прием ранее назначенных ГК перорально следует продолжить. Лечение ГИБП и/или иммунодепрессантом возобновляется не раньше, чем через 1 нед. после полного купирования клинических и лабораторных признаков инфекции и окончания противовирусной терапии.

- Рекомендуется общий (клинический) анализ мочи, определение альбумина в моче, определение количества белка в суточной моче всем пациентам с целью контроля состояния функции почек [1, 3, 7, 106, 107].

(УДД 4, УУР С)

Комментарии: при нарастании протеинурии проводится коррекция иммуносупрессивной терапии (см. лечение сЮА).

- Рекомендуется исследование мочи методом Нечипоренко всем пациентам с целью контроля состояния функции почек [1, 3, 7, 106, 107].

(УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется регистрация электрокардиограммы всем пациентам с целью контроля состояния функции сердца [3, 7, 76, 111, 112].

(УДД 4, УУР С)

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

- Рекомендуется проведение холтеровского мониторирования сердечного ритма пациентам с аритмией, патологическими изменениями по данным электрокардиографии с целью выявления характера аритмии [1, 3, 6, 7, 111, 257].

(УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение суточного мониторирования артериального давления пациентам с артериальной гипертензией с целью выявления отклонений артериального давления от нормы и разработки стратегии гипотензивной терапии [1, 3, 6, 7, 111, 257, 258].

(УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение комплексного ультразвукового исследования внутренних органов (включает УЗИ органов брюшной полости (комплексное), УЗИ почек) всем пациентам с целью выявления/исключения патологических изменений [1, 3, 6, 7].

(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 лечения НПВП и/или ГК, и/или иммунодепрессантов.

- Рекомендуется проведение эхокардиографии всем пациентам с целью контроля состояния функции сердца, выявления поражения миокарда, перикарда, эндокарда [1, 3, 7, 111, 112].

(УДД 4, УУР С)

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

- Рекомендуется проведение эзофагогастродуоденоскопии с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения пациентам, получающим НПВП (M01A) и/или глюкокортикоиды (H02AB), пациентам с диспепсическими явлениями 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 [3, 7, 108, 109, 123 - 130].

(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* [3, 7, 108, 109, 123 - 127, 129 - 132].

(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 [3, 7, 461].

(УДД 5, УУР С)

Комментарии: на время проведения противовоспалительной терапии введение ГИБП и/или инъекции/прием иммунодепрессанта прекращаются, прием ранее назначенных ГК следует продолжить.

Возобновление лечения ГИБП и/или иммунодепрессантом проводится после окончания противовоспалительной терапии.

- Рекомендуется проведение эрадикационной терапии с назначением ингибиторов протонного насоса (A02BC), антибактериальных препаратов системного действия (J01), 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 [124, 126, 461].

(УДД 5, УУР С)

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

- Рекомендуется временная отмена иммунодепрессанта, и/или ГИБП всем пациентам на время проведения эрадикационной терапии [1, 3, 6, 7].

(УДД 5, УУР С)

Комментарии: прием ранее назначенных ГК следует продолжить. Возобновление лечения иммунодепрессантом, и/или ГИБП проводится после окончания эрадикационной терапии.

- Рекомендуется проведение магнито-резонансной томографии суставов (один сустав) с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения всем пациентам с целью контроля эффективности терапии [1, 3, 7, 119].

(УДД 1, УУР В)

- Рекомендуется проведение компьютерной томографии органов грудной полости всем пациентам с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения для исключения пневмонии, пневмонита, туберкулеза [1, 3, 7, 44, 121, 139 - 141].

(УДД 4, УУР С)

Комментарии: при лечении ГИБП, особенно в сочетании с иммунодепрессантами и ГК, может развиваться пневмония (интерстициальная, очаговая, долевая, полисегментарная).

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 С-реактивного белка в сыворотке крови.

Интерстициальная пневмония наиболее часто развивается на фоне применения #ритуксимаба**, реже – других иммунодепрессантов.

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

Очаговую пневмонию следует заподозрить при появлении сухого/влажного кашля/ подкашливания.

- Рекомендуется проведение бронхоскопии с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) всем пациентам при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным компьютерной томографии органов грудной полости [81, 212 - 215, 254, 255].

(УДД 3, УУР В)

- Рекомендуется микробиологическое (культуральное) исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости на цисты пневмоцист (*Pneumocystis carinii*) всем 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 [212, 217, 218, 220, 221, 241 - 243].

(УДД 4, УУР С)

- Рекомендуется определение ДНК *Pneumocystis jirovecii* в мокроте, эндотрахеальном аспирате, бронхоальвеолярной лаважной жидкости методом ПЦР, количественное исследование всем 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 [212, 217 - 219, 241 - 244].

(УДД 4, УУР С)

- Рекомендуется определение антител класса М, G к *Pneumocystis jirovecii* 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 [212, 217 - 219, 241 - 244].

(УДД 4, УУР С)

- Рекомендуется микробиологическое (культуральное) исследование мокроты на грибы (дрожжевые и мицелильные) всем пациентам с признаками пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной полости с целью выявления этиологии пневмонии и решения вопроса о проведении этиотропной терапии [81, 212 - 215, 254, 255].

(УДД 3, УУР В)

- Рекомендуется микробиологическое (культуральное) исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости на грибы (дрожжевые и мицелильные) всем пациентам с признаками пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной полости с целью выявления этиологии пневмонии и решения вопроса о проведении этиотропной терапии [81, 212 - 215, 254, 255].

(УДД 3, УУР В)

- Рекомендуется микробиологическое (культуральное) исследование лаважной жидкости на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы всем пациентам с признаками пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной полости с целью выявления этиологии пневмонии и решения вопроса о проведении этиотропной терапии [81, 212 - 215, 254, 255].

(УДД 3, УУР В)

- Рекомендуется определение антител к грибам рода аспергиллы (*Aspergillus* spp.) 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 [81, 212 - 215, 254, 255].

(УДД 3, 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 [81, 212 - 215, 254, 255].

(УДД 3, УУР В)

- Рекомендуется определение ДНК *Mycoplasma pneumoniae* в бронхоальвеолярной лаважной жидкости методом ПЦР всем пациентам с признаками пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной полости с целью выявления этиологии пневмонии и решения вопроса о проведении этиотропной терапии [199 - 202].

(УДД 4, УУР С)

- Рекомендуется определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) в мокроте, бронхоальвеолярной лаважной жидкости методом ПЦР всем пациентам с признаками пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной полости с целью выявления этиологии пневмонии и решения вопроса о проведении этиотропной терапии [252].

(УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется определение ДНК Mycobacterium tuberculosis complex (M. tuberculosis, M. bovis, M. bovis BCG) с дифференциацией вида в мокроте, бронхоальвеолярной лаважной жидкости или промывных водах бронхов методом ПЦР всем пациентам с признаками пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной полости с целью выявления этиологии пневмонии и решения вопроса о проведении этиотропной терапии [81, 209, 213, 245 - 251].

(УДД 4, 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 [103, 104, 217, 243, 405, 455 - 459, 462, 463].

(УДД 5, УУР С)

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

Введение ГИБП и инъекции/прием иммунодепрессанта прекращаются на время проведения антибактериальной терапии. Прием ранее назначенных ГК перорально следует продолжить. При появлении признаков дыхательной недостаточности пациент переводится в отделение реанимации и интенсивной терапии;

Лечение ГИБП и иммунодепрессантом возобновляется не раньше, чем через 1 нед. 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 назначение/коррекция ГИБП проводится после купирования клинических рентгенологических и лабораторных признаков интерстициальной пневмонии.

- 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 [3, 7, 217, 243].

(УДД 5, УУР С)

Комментарии: #ко-тримоксазол** (JO1EE) вне возрастных показаний назначаются по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей и разрешения локального этического комитета медицинской организации.

Введение ГИБП и инъекции/прием иммунодепрессанта прекращаются на время проведения антибактериальной терапии. Прием ранее назначенных ГК перорально следует продолжить. При появлении признаков дыхательной недостаточности пациент переводится в отделение реанимации и интенсивной терапии;

Лечение ГИБП и иммунодепрессантом возобновляется не раньше, чем через 1 нед. 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 назначение/коррекция ГИБП проводится после купирования клинических рентгенологических и лабораторных признаков интерстициальной пневмонии.

- 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 [462, 464].

(УДД 5, УУР С)

Комментарии: введение ГИБП и инъекции/прием иммунодепрессанта прекращаются на время проведения антибактериальной терапии. Прием ранее назначенных ГК перорально следует продолжить. При появлении признаков дыхательной недостаточности пациент переводится в отделение реанимации и интенсивной терапии. Лечение ГИБП и иммунодепрессантом возобновляется не раньше, чем через 1 нед. 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 назначение/коррекция ГИБП проводится после купирования клинических рентгенологических и лабораторных признаков интерстициальной пневмонии.

- 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 [1, 3, 7, 436].

(УДД 4, УУР С)

Комментарии: введение ГИБП и инъекции/прием иммунодепрессанта прекращаются на время проведения антибактериальной терапии. Прием ранее назначенных ГК перорально следует продолжить. При появлении признаков дыхательной недостаточности пациент переводится в отделение реанимации и интенсивной терапии. Лечение ГИБП и иммунодепрессантом возобновляется не раньше, чем через 1 нед. 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 назначение/коррекция ГИБП проводится после купирования клинических рентгенологических и лабораторных признаков интерстициальной пневмонии.

- Рекомендуется назначение 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 (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 [103, 104, 217, 243, 405, 455 - 459, 462, 463].

(УДД 5, УУР С)

Комментарии: антибактериальные препараты системного действия (JO1) вне возрастных показаний назначаются по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей.

- Рекомендуется временная отмена терапии ГИБП и/или иммунодепрессантом всем пациентам при подозрении/развитии пневмонии [1, 3, 6, 7, 16].

(УДД 5, УУР С)

Комментарии: лечение ГИБП и/или иммунодепрессантом прекращается на время проведения антибактериальной терапии. Прием ранее назначенных ГК перорально следует продолжить.

- Рекомендуется возобновление терапии ГИБП и/или иммунодепрессантом всем пациентам не ранее, чем через 1 нед. 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 [1, 3, 6, 7, 16, 157].

(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 в анамнезе с целью определения степени костно-хрящевой деструкции [1, 3, 7, 113, 118].

(УДД 5, УУР С)

Комментарии: проводится не чаще 1 раза в 12 мес.

- Рекомендуется проведение магнитно-резонансной томографии головного мозга с контрастированием с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения пациентам с поражением головного мозга в анамнезе с целью оценки его состояния [1, 3, 6, 7, 16, 259 - 264].

(УДД 4, УУР С)

- Рекомендуется проведение рентгенденситометрии всем пациентам, получающим или получавшим ГК, с целью выявления остеопении/остеопороза [272, 273].

(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 [272, 273, 410, 465].

(УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется назначение #памидроновой кислоты или #алендроновой кислоты**, или #золедроновой кислоты**, или #ибандроновой кислоты пациентам с остеопенией/остеопорозом с целью лечения остеопороза [272, 466 - 468].

(УДД 5, УУР С)

Комментарии: бифосфонаты (M05BA) назначаются по жизненным показаниям, по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей, детей в возрасте ≥ 15 лет.

- Рекомендуются следующие режимы назначения бифосфонатов (M05BA):
- #памидроновая кислота (максимальная доза 60 мг/введение) [272]:
- пациентам < 1 года в дозе 0,5 мг/кг в/в каждые 2 мес.,
- пациентам в возрасте 1 – 2 лет в дозе 0,25 – 0,5 мг/кг/сут. в/в в течение 3 дней каждые 3 мес.,

- пациентам в возрасте 2 – 3 - лет в дозе 0,375 – 0,75 мг/кг/сут. в/в в течение 3 дней каждые 3 мес.,
- пациентам старше 3 лет в дозе 0,5 – 1 мг/кг/сут. в/в в течение 3-х дней каждые 4 мес.
- или #алендроновая кислота** (максимальная доза 70 мг/нед.) [272]:
- 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.
- или #золедроновая кислота** в дозе 0,0125 – 0,05 мг/кг/введение в/в каждые 6 – 12 мес. (максимальная доза 4 мг) [272];
- или #ибандроновая кислота:
- в дозе 3 мг/введение в/в 1 раз в 3 мес. [468]
- или 150 мг перорально 1 раз в мес. [467]

пациентам с остеопенией/остеопорозом с целью лечения остеопороза [272, 466 - 468].

(УДД 5, УУР С)

Комментарии: бифосфонаты (M05BA) назначаются по жизненным показаниям, по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей, детей в возрасте ≥ 15 лет.

- 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 иммунодепрессантами и/или ГИБП в сочетании (или без) с ГК; с целью оценки эффективности санации ЛОР органов у пациентов, у которых она проведена [1, 3, 6, 7, 16, 274].

(УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-стоматолога детского первичный всем пациентам, получающим иммунодепрессанты и/или ГИБП в сочетании (или без) с ГК, с целью определения состояния ротовой полости, решения вопроса о ее санации или оценки ее эффективности [1, 3, 6, 7, 16, 275].

(УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный с обязательной биомикроскопией глаза всем пациентам для исключения увеита, а также пациентам, получающим ГК с целью исключения осложненной катаракты [1, 3, 6, 7, 16, 159].

(УДД 5, УУР С)

Комментарии: у пациентов с осложненной катарактой проводится контроль эффективности терапии и решение вопроса о необходимости оперативного лечения.

- 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 [1, 3, 6, 7, 16].

(УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-фтизиатра первичный всем пациентам с положительной очаговой пробой 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 [1, 3, 6, 7, 16, 43, 44, 157, 449].

(УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-детского эндокринолога первичный пациентам с эндокринологической патологией, в том числе получающих ГК, с целью

контроля эффективности терапии [1, 3, 7, 272, 273, 277].

(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 [1, 3, 6, 7, 16].

(УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-травматолога-ортопеда первичный всем пациентам с функциональной недостаточностью суставов, нарушением роста костей в длину, подвывихах, болью в спине, с целью решения вопроса о проведении реконструктивных операций и протезирования суставов [1, 3, 6, 7, 16].

(УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный всем пациентам с неврологической симптоматикой, отставанием в психомоторном развитии, психотическими реакциями с целью решения вопроса о проведении терапии [1, 3, 6, 7, 16].

(УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-невролога повторный всем пациентам с неврологической симптоматикой, отставанием в психомоторном развитии, психотическими реакциями с целью оценки эффективности проведенной терапии [1, 3, 6, 7, 16].

(УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется прием (тестирование, консультация) медицинского психолога первичный всем пациентам с возраста 1 года и их родителям 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 [1, 3, 6, 7, 168 - 174].

(УДД 2, УУР А)

- Рекомендуется проведение осмотра (консультации) врача-физиотерапевта первичный всем пациентам с функциональной недостаточностью с целью разработки программы физиотерапевтических процедур в рамках индивидуальной программы реабилитации [1, 3, 6, 7, 411 - 414, 469].

(УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение осмотра (консультации) врача-физиотерапевта повторный пациентам после программы физиотерапевтических процедур с целью оценки ее эффективности [1, 3, 6, 7, 18, 411 - 413, 469].

(УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача по лечебной физкультуре всем пациентам с функциональной недостаточностью с целью разработки комплекса ЛФК в рамках индивидуальной программы реабилитации [1, 3, 6, 7, 411 - 414, 470].

(УДД 1, УУР С)

- Рекомендуется проведение медицинской реабилитации всем пациентам с функциональной недостаточностью с целью восстановления функциональной способности [1, 3, 6, 7, 411 - 424].

(УДД 2, УУР В)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача по лечебной физкультуре повторный всем пациентам с функциональной недостаточностью после окончания программы реабилитации с целью оценки ее эффективности [1, 3, 6, 7, 411 - 414, 470].

(УДД 1, УУР С)

- Рекомендуется проведение коррекции противоревматической терапии в ревматологическом отделении стационара, инициировавшем лечение ГИБП и/или иммунодепрессантом при недостижении стадии неактивной болезни через 6 мес., ремиссии — через 12 мес., и далее каждые 6 мес. [1, 3, 6, 7].

(УДД 5, УУР С)

Контроль эффективности терапии — см. Приложения Г1 - Г5

- Рекомендуется проведение коррекции противоревматической терапии в ревматологическом отделении стационара, инициировавшем лечение ГИБП и/или иммунодепрессантом на любом этапе лечения при развитии нежелательных явлений на фоне лечения ГИБП и/или иммунодепрессантом [1, 3, 6, 7].

(УДД 5, УУР С)

5.2.1. Онконастороженность у пациентов с юношеским артритом с системным началом в условиях лечения ГИБП/иммунодепрессантами

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

- Рекомендуется соблюдение онко-настороженности в связи с возможным развитием онкологических/онко-гематологических/лимфопролиферативных заболеваний на фоне терапии ГИБП на любом этапе лечения [3, 7, 47, 122, 143, 147 - 152].

(УДД 4, УУР С)

- Рекомендуется немедленная отмена иммунодепрессанта/ГИБП и госпитализация пациента при подозрении на онкологическое/онкогематологическое/лимфопролиферативное заболевание с целью проведения соответствующего обследования [3, 7, 47, 122, 143, 147 - 152].

(УДД 5, 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 иммунодепрессант и/или ГИБП, с нетипичным течением болезни с целью исключения онкологических/онко-гематологических/лимфопролиферативных заболеваний/метастатического поражения костного мозга [3, 7, 47, 122, 143, 147 - 152].

(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 иммунодепрессант и/или ГИБП с нетипичным течением болезни с целью исключения онкологических/онкогематологических/лимфопролиферативных заболеваний/метастатического поражения лимфатического узла [3, 7, 47, 122, 143, 147 - 152].

(УДД 5, 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 иммунодепрессант и/или ГИБП с нетипичным течением болезни с целью исключения онкологических/онко-гематологических/лимфопролиферативных заболеваний [3, 7, 47, 122, 143, 147 - 152].

(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 иммунодепрессант и/или ГИБП с нетипичным течением болезни с целью исключения метастазов в легких/поражения органов средостения при онкологических/онко-гематологических/лимфопролиферативных заболеваниях [3, 7, 47, 122, 143, 147 - 152].

(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 иммунодепрессант и/или ГИБП, с нетипичным течением болезни с целью исключения онкологических/онко-гематологических заболеваний [3, 7, 47, 122, 143, 147 - 152].

(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 иммунодепрессант и/или ГИБП, с очагами деструкции в костях, нетипичными для сЮА с целью исключения онкологических/онко-гематологических заболеваний [3, 7, 47, 122, 143, 147 - 152].

(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 [1, 3, 7, 143, 146].

(УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение скintiграфии полипозиционной 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 сЮА с целью исключения злокачественных новообразований/метастатического поражения костей [1, 3, 7, 122, 143, 146].

(УДД 5, 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 иммунодепрессант и/или ГИБП с нетипичным течением болезни с целью исключения гемобластозов/лимфопролиферативных заболеваний/метастатического поражения костного мозга [3, 7, 47, 122, 143, 147 - 152].

(УДД 4, УУР С)

- Рекомендуется проведение биопсии кости с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) с патолого-анатомическое исследованием биопсийного (операционного) материала костной ткани пациентам, получающим иммунодепрессант и/или ГИБП, с очагами деструкции в костях, не типичными для сЮА, с целью исключения злокачественных новообразований/метастатического поражения костей [3, 7, 47, 122, 143, 147 - 152].

(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 [3, 7, 47, 122, 143, 147 - 152].

(УДД 4, УУР С)

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

- Рекомендуется диспансерное наблюдение пациентов с сЮА в стадии ремиссии — прием (осмотр, консультация) врача-ревматолога первичный и повторный [1, 3, 6, 7].

(УДД 5, УУР С)

Комментарии: врач-ревматолог проводит осмотр пациента не реже 1 раза в мес., оценивает его общее состояние, наличие системных проявлений, активность суставного синдрома; анализирует эффективность и безопасность противоревматической терапии по общепринятым опросникам и шкалам (см. Приложения Г1 - Г5); 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 ГИБП, ГКС и иммунодепрессантами; как протекают инфекции в условиях лечения ГИБП; 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 диспансерное наблюдение пациентов с сЮА — 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 [1, 3, 6, 7].

(УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется диспансерное наблюдение пациентов с сЮА — прием (осмотр, консультация) врача-ревматолога повторный с оценкой эффективности и безопасности терапии не реже 1 раза в мес. после инициации/коррекции терапии и не реже одного раза в 3 мес. после достижения ремиссии заболевания [1, 3, 6, 7].

(УДД 5, УУР С)

Комментарии: врач-ревматолог проводит осмотр пациента, оценивает его общее состояние, наличие системных проявлений, активность волчаночного нефрита; анализирует эффективность и безопасность противоревматической терапии по общепринятым опросникам и шкалам (см. Приложения Г1-Г5); 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 ГИБП, ГК и иммунодепрессантами; как протекают инфекции в условиях лечения ГИБП; 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 немедленное прекращение инфузии/инъекции ГИБП и/или инъекции/приема иммунодепрессанта в случае развития аллергической реакции любой степени выраженности [1, 3, 6, 7, 450].

(УДД 4, УУР С)

Комментарии: аллергическая реакция может возникнуть на любом этапе лечения ГИБП и/или иммунодепрессантом.

- Рекомендуется назначение антигистаминных средств системного действия и/или ГК при развитии аллергической реакции на введение ГИБП и/или иммунодепрессанта [1, 3, 6, 7, 450].

(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 ГИБП и/или иммунодепрессанта с целью принятия решения о необходимости коррекции терапии и условиях, в которых следует ее проводить [1, 3, 6, 7, 450].

(УДД 4, УУР С)

- Рекомендуется экстренная госпитализация при развитии аллергической реакции на прием и/или введение ГИБП, и/или иммунодепрессанта с целью принятия решения о необходимости коррекции терапии [1, 3, 6, 7, 450].

(УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется 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) всем пациентам не реже 1 раза в 2 – 4 нед. с целью контроля активности заболевания и побочных действий противовоспалительных и противоревматических препаратов на костный мозг [1, 3, 6, 7].

(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 [1, 3, 6, 7].

(УДД 5, УУР С)

Комментарии: общий (клинический) анализ крови развернутый повторить через нед.

- Рекомендуется назначение колониестимулирующего фактора #филграстима** (ЛО3АА) в дозе 5 – 10 мкг/кг/сут. подкожно при снижении уровня лейкоцитов с абсолютным числом нейтрофилов $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ в течение 3 – 5 дней (при необходимости – дольше) с целью нормализации числа лейкоцитов крови [1, 3, 6, 7, 401, 402, 404].

(УДД 5, УУР С)

Комментарии: нейтропения чаще развивается при применении #ритуксимаба**.

- 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 [1, 3, 6, 7, 401, 402, 404].

(УДД 5, УУР С)

Комментарии: прием ранее назначенных ГК перорально следует продолжить.

- Рекомендуется продолжение терапии иммунодепрессантом и/или ГИБП 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 сЮА [1, 3, 6, 7].

(УДД 5, УУР С)

- 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 [1, 3, 6, 7, 436].

(УДД 4, 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 [1, 3, 6, 7].

(УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется 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 аспаратаминотрансферазы в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности гамма-глутамилтрансферазы в крови, определение активности щелочной фосфатазы в крови 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 иммуносупрессивной и генно-инженерной биологической терапии [1, 3, 6, 7].

(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 гемофагоцитарного синдрома и срочно направить ребенка на госпитализацию в ревматологическое отделение стационара.

- Рекомендуется временная отмена терапии иммунодепрессантом, и/или ГИБП, продолжение приема ранее назначенных ГК перорально при повышении активности АЛТ, АСТ в крови выше верхней границы нормы $\geq 1,5$ раза и/или других биохимических показателей выше верхней границы нормы с целью предотвращения прогрессирования токсической реакции [1, 3, 6, 7].

(УДД 5, УУР С)

Комментарии: прием ранее назначенных ГК перорально следует продолжить.

Повторить биохимический анализ крови общетерапевтический через нед.

- Рекомендуется продолжение терапии иммунодепрессантом и/или ГИБП в той же дозе после нормализации биохимического(их) показателя(ей) с целью предотвращения нарастания активности/поддержания ремиссии заболевания сЮА [1, 3, 6, 7].

(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 [1, 3, 6, 7].

(УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется определение содержания антител к антигенам ядра клетки и ДНК в крови всем пациентам, получающим ингибиторы ФНО-альфа, не реже 1 раза в 3 мес. с целью контроля безопасности терапии [1, 3, 6, 7].

(УДД 5, УУР С)

Комментарии: при нарастании титра аутоантител 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 С-реактивного белка в сыворотке крови не реже 1 раза в 3 мес. с целью контроля активности заболевания [1, 3, 6, 7, 34].

(УДД 3, 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 иммунодепрессантом и ГИБП [1, 3, 6, 7].

(УДД 5, УУР С)

Комментарии: снижение уровня иммуноглобулинов крови развивается при вторичном иммунодефицитном состоянии, преимущественно на фоне лечения #ритуксимабом** в условиях деплеции В лимфоцитов.

- Рекомендуется временная отмена терапии иммунодепрессантом и/или ГИБП, продолжение приема ранее назначенных ГК перорально при снижении уровня иммуноглобулинов крови с целью предотвращения развития инфекционных осложнений [1, 3, 6, 7].

(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 [1, 3, 6, 7].

(УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется госпитализация в стационар пациентам со снижением уровня иммуноглобулинов крови с целью проведения заместительной терапии #иммуноглобулином

человека нормальным** [1, 3, 6, 7].

(УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется определение антистрептолизина-О в сыворотке крови с целью выявления/исключения инфицированности гемолитическим стрептококком группы А не реже 1 раза в 3 мес. [1, 3, 6, 7, 34].

(УДД 5, УУР С)

Комментарии: повышение уровня антистрептолизина-О в сыворотке крови свидетельствует об острой или хронической стрептококковой инфекции.

- Рекомендуется проявлять настороженность в отношении возможного развития инфекционных заболеваний у пациентов с сЮА, получающих ГИБП и/или иммунодепрессанты в сочетании или без ГК [1, 3, 6, 7, 452].

(УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется временная отмена терапии иммунодепрессантом и/или ГИБП, продолжение приема ранее назначенных ГК перорально всем пациентам при появлении признаков инфекционного осложнения [1, 3, 6, 7, 34].

(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 [1, 3, 6, 7, 34].

(УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется экстренная госпитализация в стационар при подозрении/развитии пневмонии [1, 3, 6, 7, 34].

(УДД 5, УУР С)

Комментарии: интерстициальная пневмония наиболее часто развивается на фоне применения #ритуксимаба**, реже — других иммунодепрессантов и ГИБП.

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.

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

- Рекомендуется временная отмена терапии иммунодепрессантом и/или ГИБП, продолжение приема ранее назначенных ГК перорально всем пациентам при подозрении/развитии пневмонии [1, 3, 6, 7, 34].

(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 [1, 3, 6, 7, 34].

(УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется назначение #ацикловира** (J05AB) 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 [3, 7, 391].

(УДД 5, УУР С)

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

Прием ранее назначенных ГК перорально следует продолжить.

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

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

- Рекомендуется временная отмена терапии иммунодепрессантом, и/или ГИБП всем пациентам при развитии инфекции, вызванной герпес-вирусами [1, 3, 6, 7, 34].

(УДД 5, УУР С)

Комментарии: прием иммунодепрессанта, и/или ГИБП прекращается на время проведения противовирусной терапии. Прием ранее назначенных ГК перорально следует продолжить.

- Рекомендуется госпитализация в стационар всем пациентам при генерализации герпетической инфекции/подозрении на развитие цитомегаловирусной/Эпштейна-Барр вирусной инфекции [1, 3, 6, 7, 34].

(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 иммунодепрессантом, и/или ГИБП всем пациентам не ранее, чем через 1 нед. после полного купирования клинических и лабораторных признаков инфекции и окончания противовирусной терапии [1, 3, 6, 7, 34].

(УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение контроля эффективности ГИБП и/или иммунодепрессанта с целью своевременного решения вопроса о «переключении» на иммунодепрессант и/или ГИБП с другим механизмом действия с целью достижения ремиссии заболевания, предотвращения развития осложнений болезни и прогрессирования инвалидизации пациента [1, 3, 6, 7, 34].

(УДД 5, 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 и/или иммунодепрессанта 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).

Контроль эффективности терапии — см. **Приложения Г1 - Г5**

- Рекомендуется проведение вакцинации детей только в период ремиссии заболевания, при ее сохранении не менее 6 мес., по индивидуальному графику, исключая живые вакцины [3, 7, 430, 431].

(УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение контроля переносимости ГИБП и/или иммунодепрессанта всем пациентам с целью предотвращения развития тяжелых токсических осложнений, своевременной отмены препарата и «переключение» на иммунодепрессант и/или ГИБП с другим механизмом действия [1, 3, 6, 7, 450, 471].

(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 непереносимости иммунодепрессанта и/или ГИБП с целью решения вопроса о необходимости коррекции терапии и условиях, в которых следует ее проводить [1, 3, 6, 7].

(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) для исключения инфицированности микобактериями туберкулеза на фоне противоревматической терапии [1, 3, 6, 7, 34, 43, 44, 449, 450].

(УДД 4, УУР С)

- Рекомендуется проведение общего (клинического) анализа мочи не реже 1 раза в мес. всем пациентам с целью контроля состояния функции почек [1, 3, 6, 7, 34].

(УДД 5, УУР С)

- 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 [1, 3, 6, 7].

(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 противоревматической терапии [1, 3, 6, 7].

(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, для выявления очагов хронической инфекции ЛОР органов и решения вопроса об их санации, а также с целью диагностики острой инфекции ЛОР органов, развившейся в условиях противоревматической терапии [1, 3, 6, 7, 274].

(УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога повторный не реже 1 раза в 6 мес. пациентам, которым необходима санация очагов хронической инфекции и лечение острой инфекции ЛОР органов, с целью профилактики инфекционных осложнений в условиях противоревматической терапии [1, 3, 6, 7, 274].

(УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога не реже 1 раза в 3 мес. в рамках диспансерного наблюдения всем пациентам для контроля за состоянием ЛОР органов с целью раннего выявления патологии, и ее лечения с целью профилактики развития инфекционных осложнений в условиях противоревматической терапии [1, 3, 6, 7, 274].

(УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-детского кардиолога первичный не позднее 7 дней после выписки из стационара пациентам с нарушением сердечной деятельности и/или артериальной гипертензией с целью разработки индивидуальной

программы кардиотропной и/или гипотензивной терапии на основе рекомендаций врача-детского кардиолога стационара [1,3,6,7].

(УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-детского кардиолога не реже 1 раза в 3 мес. пациентам с нарушением сердечной деятельности и/или артериальной гипертензией с целью контроля эффективности индивидуальной программы кардиотропной и/или гипотензивной терапии разработанной на основе рекомендаций врача – детского кардиолога стационара [1, 3, 6, 7].

(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 воспалительных изменений в полости рта [1, 3, 6, 7, 275, 276].

(УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-стоматолога детского всем пациентам не реже 1 раза в 3 мес. в рамках диспансерного наблюдения с целью контроля за состоянием ротовой полости, с целью раннего выявления патологии, и ее лечения с целью профилактики развития инфекционных осложнений в условиях противоревматической терапии [1, 3, 6, 7, 161, 275, 276].

(УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный с обязательной биомикроскопией глаза не позднее, чем через 7 дней после выписки из стационара пациентам при наличии офтальмологической патологии с целью разработки индивидуальной программы лечения на основе рекомендаций врача офтальмолога стационара [1, 3, 6, 7, 159].

(УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога повторный с обязательной биомикроскопией глаза всем пациентам с офтальмологической патологией по индивидуальным показаниям с целью контроля эффективности лечения и при необходимости его коррекции [1, 3, 6, 7, 159].

(УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога с обязательной биомикроскопией глаза всем пациентам не реже 1 раза в 3 мес. в рамках диспансерного наблюдения с целью контроля за состоянием органа зрения [1, 3, 6, 7, 159].

(УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-диетолога первичный в течение 2-х нед. после выписки из стационара пациентам с дефицитом массы тела, амиотрофией, остеопенией\остеопорозом, конституциональным ожирением и синдромом Кушинга, стероидным диабетом с целью разработки индивидуальной программы диетического питания [1, 3, 6, 7].

(УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-диетолога повторный пациентам с дефицитом массы тела, амиотрофией, остеопенией\остеопорозом, конституциональным ожирением и синдромом Кушинга, стероидным диабетом по индивидуальным показаниям с целью контроля/коррекции индивидуальной программы диетического питания [1, 3, 6, 7].

(УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-фтизиатра первичный пациентам с положительной очаговой пробой 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 [1, 3, 6, 7, 43, 44, 157, 449].

(УДД 5, 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 для решения вопроса о возможности продолжения лечения ГИБП и/или иммунодепрессантом [1, 3, 6, 7, 43, 44, 157, 449].

(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 антигены *Mycobacterium tuberculosis complex* в крови, и/или очаговыми, инфильтративными изменениями в легких с целью контроля/коррекции химиопрофилактики или противотуберкулезной химиотерапии [1, 3, 6, 7, 43, 44, 157, 449].

(УДД 5, 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 в не позднее 7 дней после выписки из стационара всем пациентам, получающим ГК, и стероидным диабетом с целью назначения индивидуальной программы, рекомендованной врачом-детским эндокринологом стационара [1, 3, 6, 7, 272, 273, 277].

(УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-детского эндокринолога не реже 1 раза в 3 мес. всем пациентам, получающим ГК, и стероидным диабетом с целью контроля/коррекции индивидуальной программы, рекомендованной врачом-детским эндокринологом стационара [1, 3, 6, 7, 272, 273, 277].

(УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-травматолога-ортопеда первичный не позднее 7 дней после выписки из стационара пациентам с функциональной недостаточностью суставов, нарушением роста костей в длину, подвывихах, болью в спине после выписки из стационара с целью решения вопроса о необходимости ортопедической коррекции [1, 3, 6, 7].

(УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-травматолога-ортопеда всем пациентам не реже 1 раза в 3 мес. в рамках диспансерного наблюдения с целью выявления функциональных нарушений и контроля проведения ортопедической коррекции [1, 3, 6, 7].

(УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется прием (тестирование, консультация) медицинского психолога первичный не позднее 7 дней после выписки из стационара всем пациентам и их родителям после выписки из стационара с целью разработки программы психологической реабилитации для пациента и его родителей [1, 3, 6, 7, 168, 169].

(УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется прием (тестирование, консультация) медицинского психолога повторный всем пациентам и их родителям после завершения программы психологической

реабилитации с целью оценки ее эффективности [1, 3, 6, 7, 168, 169].

(УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется диспансерный прием (тестирование, консультация) медицинского психолога всем пациентам и их родителям не реже 1 раза в 3 мес. в рамках диспансерного наблюдения тестирования психологического состояния пациентов и их родителей [1, 3, 6, 7, 168, 169].

(УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-физиотерапевта первичный всем в течение 2-х нед. после выписки из стационара пациентам с нарушением функции суставов с целью разработки программы физиотерапевтических процедур [1, 3, 6, 7, 411 - 414, 469].

(УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача по лечебной физкультуре в течение 2-х нед. после выписки из стационара всем пациентам после выписки из стационара с целью разработки индивидуальной программы реабилитации на основе рекомендаций врача по лечебной физкультуре стационара [1, 3, 6, 7, 411 - 424]

(УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется проведение медицинской реабилитации всем пациентам с функциональной недостаточностью в рамках индивидуальной программы реабилитации [1, 3, 6, 7, 411 - 424].

(УДД 2, УУР В)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-физиотерапевта повторный всем пациентам с целью контроля эффективности программы реабилитации [1, 3, 6, 7, 411 - 414, 469].

(УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача по лечебной физкультуре повторный пациентам по индивидуальным показаниям с целью контроля эффективности программы реабилитации [3, 6, 7, 76, 411 - 414].

(УДД 5, УУР С)

- Рекомендуется диспансерный прием (осмотр, консультация) врача по лечебной физкультуре не реже 1 раз в 3 мес. в рамках диспансерного наблюдения [1, 3, 6, 7, 411 - 414].

(УДД 5, УУР С)

Комментарии: проводится всем пациентам с сЮА

- Рекомендуется плановая госпитализация в ревматологическое отделение стационара, инициировавшего терапию ГИБП и/или иммунодепрессанта, всех пациентов через 3 и 6 мес. после назначения терапии и далее каждые 6 мес. с целью контроля эффективности и безопасности терапии [1, 3, 6, 7].

(УДД 5, УУР С)

Контроль эффективности терапии – см. **Приложения Г1 - Г5**

- Рекомендуется внеплановая госпитализация по показаниям в ревматологическое отделение стационара, инициировавшего назначение ГИБП/иммунодепрессанта с целью обследования и коррекции терапии на любом этапе лечения при развитии обострения/осложнений сЮА, сопутствующих заболеваний, осложнений/побочных эффектов/стойкой непереносимости ГИБП/иммунодепрессанта [1, 3, 6, 7].

(УДД 5, УУР С)

6. Организация оказания медицинской помощи

6.1 Показания к госпитализации и выписке пациентов.

Подозрение на сЮА

Проведение диагностики, в том числе дифференциальной диагностики и назначения противоревматической терапии всем пациентам проводится в условиях ревматологического отделения стационара.

Показания к выписке

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

Установленный диагноз сЮА, активная стадия

Обследование и коррекция терапии при ее неэффективности всем пациентам проводится в условиях ревматологического отделения стационара.

Показания к выписке

- Завершение обследования.
- Коррекция 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.

Установленный диагноз сЮА, с активным гемофагоцитарным синдромом.

Диагностика, в том числе дифференциальная диагностика, и назначение терапии всем пациентам, внутривенное введение лекарственных средств, в том числе генно-инженерных биологических препаратов (противоревматических препаратов) проводится в условиях ревматологического отделения стационара.

Показания к выписке

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

Установленный диагноз сЮА, вне зависимости от стадии

Обследование и коррекция терапии при развитии осложнений/непереносимости медикаментозного лечения проводится в условиях ревматологического отделения стационара.

Показания к выписке

- Завершение обследования.
- Купирование побочных эффектов.
- Коррекция терапии.
- Отсутствие побочных эффектов, непереносимости лекарственных препаратов.
- Отсутствие признаков активности заболевания.

Установленный диагноз сЮА, в стадии ремиссии

Контроль эффективности и безопасности противоревматической терапии проводится в условиях ревматологического отделения стационара через 3 мес. после назначения терапии; через 6 мес после назначения терапии; далее каждые 6 мес.

Показания к выписке

- 50% улучшение по критериям АКРпеди/стадия неактивной болезни по критериям С. Wallace через 3 мес.
- Стадия неактивной болезни через 6 мес.; ремиссия по критериям С. Wallace через 12 мес и далее каждые 6 мес.
- Отсутствие нежелательных явлений/непереносимости лекарственных препаратов

Пациент с установленным диагнозом сЮА 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 юношеским артритом с системным началом 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 юношеским артритом с системным началом 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 юношеским артритом с системным началом

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. Поправка 14.1. к Статье 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. 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».

11. 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».

12. 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).

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

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

1. 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).

2. Приказ Министерства труда и социального развития РФ от 27 августа 2019 г. № 585н (ред. 06.11.2021 г.) «О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы»

3. 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)

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

Количественная система оценки степени выраженности стойких нарушений функций организма ребенка младше 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 сЮА патогенетическим ГИБП, высока вероятность развития обострения/повышения активности заболевания, развития полиорганной недостаточности, прогрессирования поражения суставов и функциональной недостаточности пациента.

7.1 Исходы и прогноз

У 40% пациентов наблюдается моноциклическое течение болезни, и они полностью восстанавливаются спустя определенный период. У отдельных пациентов – полициклическое течение сЮА, характеризующееся эпизодами активности болезни и периодами ремиссии без лекарственных препаратов. У 50% детей – персистирующее течение заболевания с прогрессирующим полиартритом и функциональной недостаточностью. У пациентов, длительно получающих ГКС, развиваются также осложнения гормональной терапии. Ремиссия констатируется у 1/3 больных. Смертность составляет 1% в Европе и < 0,5% в Северной Америке. Синдром активации макрофагов по-прежнему остается серьезным и потенциально фатальным осложнением. Смерть может наступить вследствие неврологических и кардиологических осложнений [1, 3, 7].

Факторы неблагоприятного прогноза (АКР, 2021) [6, 16, 326]

- При сЮА без активного суставного синдрома: активные системные проявления болезни в течение 6 мес. (лихорадка, высокие лабораторные показатели), необходимость в повторном назначении ГКС системного действия; рецидивирующий ГФС.
- При сЮА с активным суставным синдромом без активных системных проявлений: поражение тазобедренных суставов, шейного отдела позвоночника, лучезапястных суставов и (или) деструкция суставов по данным радиологического исследования (эрозии суставных поверхностей, сужение межсуставных щелей).

Критерии оценки качества медицинской помощи

Организационно-технические условия оказания медицинской помощи.

Вид медицинской помощи	Специализированная медицинская помощь
Условия оказания медицинской помощи	Стационарно/в дневном стационаре
Форма оказания медицинской помощи	Плановая

Таблица 1. Критерии оценки качества первичной диагностики для установления диагноза юношеский артрит с системным началом

N	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
1	Выполнена диагностика, в том числе дифференциальная диагностика, всем пациентам с подозрением на сЮА в условиях ревматологического стационара	C
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)	C
3	Выполнено определение протромбинового индекса, исследование уровня растворимых фибринмономерных комплексов в крови, определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме, определение активированного частичного тромбопластинового времени, определение тромбинового времени в крови, исследование уровня протеина С в крови, определение активности протеина S в крови, исследование уровня плазминогена в крови, исследование уровня фибриногена в крови, определение концентрации Д-димера в крови, исследование активности и свойств фактора Виллебранда в крови, определение активности антитромбина III в крови	C
4	Выполнена тромбозластография	C
5	Выполнено определение основных групп по системе АВ0, определение подгруппы и других групп крови меньшего значения A-1, A-2, D, Cc, E, Kell, Duffy, определение антигена D системы Резус (резус-фактор) перед проведением инвазивных исследований (эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия с биопсией, получение цитологического препарата костного мозга путем пункции, цитологическое исследование отпечатков трепанобиоптата костного мозга, биопсия кости)	C
6	Выполнено 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-глутамилтрансферазы в крови, определение активности щелочной фосфатазы в крови, исследование уровня железа сыворотки крови, исследование уровня холестерина липопротеинов низкой плотности, исследование уровня холестерина, определение активности креатинкиназы в крови, определение активности панкреатической амилазы в крови, определение активности липазы в крови	C
7	Выполнено исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови	C
8	Выполнено исследование уровня иммуноглобулинов в крови	C
9	Выполнено определение HLA-антигенов (антигена HLA-B27)	C
10	Выполнено определение содержания антител к антигенам ядра клетки и ДНК в крови; определение содержания ревматоидного фактора (РФ) в крови, определение маркеров ANCA-ассоциированных васкулитов: PR3 (c-ANCA), МПО (p-ANCA), определение содержания антицентромерных антител в крови,	C

N	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
	определение содержания антител к РНК в крови, определение содержания антител к циклическому цитруллиновому пептиду (анти-CCP) в крови; определение содержания антинуклеарных антител к Sm-антигену в крови; определение содержания антител к РНК-полимеразе (Ro-антигену) и протеину, входящему в состав РНК (La-антигену) в крови, определение содержания антител к фосфолипидам в крови, определение содержания антител к кардиолипину в крови, определение содержания антител к бета-2-гликопротеину в крови, определение содержания антител к Scl-70 в крови, исследование уровня C3, C4 фракции комплемента	
11	Выполнено определение антистрептолизина-О в сыворотке крови	С
12	Выполнено исследование уровня прокальцитонина в крови	С
13	Выполнено исследование популяций лимфоцитов	С
14	Выполнен комплекс исследований для диагностики криопирин-ассоциированных синдромов и других аутовоспалительных синдромов	С
15	Выполнено проведение общего (клинического) анализа мочи, определение альбумина в моче, определение количества белка в суточной моче	С
16	Выполнена очаговая проба с туберкулином (реакция Манту, тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении**) и исследование уровня интерферона-гамма на антигены <i>Mycobacterium tuberculosis complex</i> в крови	С
17	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 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	С
18	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	С
19	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	С
20	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 с целью исключения боррелиоза	С
21	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	С
22	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	С

N	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
23	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	C
24	Выполнено определение антител классов М, G (IgM, IgG) к цитомегаловирусу (Cytomegalovirus) в крови	C
25	Выполнено определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу Эпштейна-Барра (Epstein-Barr virus) в крови	C
26	Выполнено определение антител к капсидному антигену (VCA) вируса Эпштейна-Барра (Epstein-Barr virus) в крови	C
27	Выполнено определение антител класса G (IgG) к ранним белкам (EA) вируса Эпштейна-Барра (Epstein-Barr virus) в крови	C
28	Выполнено определение антител к вирусу простого герпеса (Herpes simplex virus) в крови	C
29	Выполнено молекулярно-биологическое исследование крови на токсоплазмы (Toxoplasma gondii) пациентам, у которых есть данные о наличии контакта с животными	B
30	Выполнено определение антител к лейшмании (Leishmania) в крови пациентам, у которых есть данные о пребывании в эндемичных районах	C
31	Выполнено молекулярно-биологическое исследование крови на вирус гепатита С (Hepatitis C virus) и молекулярно-биологическое исследование крови на вирус гепатита В (Hepatitis B virus) всем пациентам с клиническими и лабораторными признаками гепатита	C
32	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 всем пациентам с клиническими и лабораторными признаками гепатита	C
33	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	C
34	Выполнено микробиологическое (культуральное) исследование слизи с миндалин и задней стенки глотки на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы	C
35	Выполнено микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность, микробиологическое (культуральное) исследование мочи на аэробные и факультативно-анаэробные условно-патогенные микроорганизмы	C
36	Выполнено исследование уровня кальпротектина в кале	C
37	Выполнено комплексное ультразвуковое исследование (УЗИ) внутренних органов (включает УЗИ органов брюшной полости (комплексное), УЗИ почек)	C
38	Выполнена эхокардиография	C
39	Выполнена регистрация электрокардиограммы	C
40	Выполнено ультразвуковое исследование сустава	C
41	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	C

N	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
	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 поражением суставов	
42	Выполнена магнитно-резонансная томография суставов (один сустав) с контрастированием с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения пациентам с артритом	A
43	Выполнена компьютерная томография сустава с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения пациентам с моно-олигоартритом, нетипичными для сЮА изменениями по данным МРТ	C
44	Выполнена эзофагогастродуоденоскопия с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения	C
45	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	C
46	Выполнена биопсия пищевода с помощью эндоскопии, биопсия желудка с помощью эндоскопии, биопсия двенадцатиперстной кишки с помощью эндоскопии, биопсия тощей кишки с помощью эндоскопии при наличии воспалительных и/или эрозивных, и/или язвенных изменений слизистой оболочки 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	C
47	Выполнено колоноскопия с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) с биопсией толстой кишки с помощью эндоскопии и патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала толстой кишки пациентам с лихорадочным синдромом и/или клиническими проявлениями поражения кишечника, и/или повышенным уровнем кальпротектина в кале	C
48	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	C
49	Выполнена компьютерная томография органов грудной полости с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения	C
50	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	C
51	Выполнена 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 при наличии противопоказаний к проведению МРТ	C
52	Выполнено получение цитологического препарата костного мозга путем пункции и гистологического препарата костного мозга с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение)	C

N	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
	с цитологическим исследованием мазка костного мозга (миелограмма), патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов	
53	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	C
54	Выполнена позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией с опухолотропными радиофармпрепаратами (диагностическими радиофармацевтическими средствами (V09)) с контрастированием, при необходимости, позитронная эмиссионная томография всего тела с опухолотропными 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	C
55	Выполнена скintiграфия полипозиционная костей с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения пациентам с очагами деструкции в костях, не типичными для ювенильного артрита	C
56	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 гемопозитических клеток-предшественниц в костном мозге пациентам при нетипичном течении сЮА	C
57	Выполнена биопсия кости с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) с патологоанатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала костной ткани пациентам с очагами деструкции в костях, не типичными для ювенильного артрита	C
58	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-детского онколога первичный пациентам, у которых по результатам обследований заподозрено онкологическое или онко-гематологическое заболевание	C
59	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-фтизиатра первичный 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 инфильтративными очагами в легких	C
60	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-травматолога-ортопеда первичный пациентам с объемными и деструктивными изменениями, а также с деформациями в костях, не типичными для сЮА	C
61	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога первичный	C
62	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный с обязательной биомикроскопией глаза	C
63	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-стоматолога детского первичный	C
64	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный пациентам с неврологической симптоматикой выраженным болевым синдромом, отставанием в психомоторном развитии, психотическими реакциями	C

N	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
65	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача сурдолога-оториноларинголога первичный и аудиограммы пациентам с подозрением на аутовоспалительные синдромы	C
66	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-генетика первичный пациентам с множественными малыми аномалиями развития, синдромом дисплазии соединительной ткани, с подозрением на аутовоспалительные синдромы	C
67	Выполнен осмотр (консультация) врача-анестезиолога-реаниматолога первичный всем пациентам, которым планируется проведение поднаркозных исследований	C
68	Выполнен осмотр (консультация) врача-анестезиолога-реаниматолога первичный всем пациентам, находящимся в тяжелом состоянии	C
69	Выполнено суточное наблюдение врачом-анестезиологом-реаниматологом всех пациентов, находящихся в критическом состоянии (полиорганная недостаточность, ГФС)	C
70	Выполнен прием (тестирование, консультация) медицинского психолога первичный всем пациентам с возраста 1 года и их родителям (вне зависимости от возраста ребенка)	A

Таблица 2. Критерии оценки качества диагностики гемофагоцитарного синдрома

N	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
1	Выполнена диагностика, в том числе дифференциальная диагностика, всем пациентам при подозрении на гемофагоцитарный синдром в условиях ревматологического стационара	C
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)	C
3	Выполнено определение протромбинового индекса, исследование уровня растворимых фибриномономерных комплексов в крови, определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме, определение активированного частичного тромбопластинового времени, определение тромбинового времени в крови, исследование уровня протеина C в крови, определение активности протеина S в крови, исследование уровня плазминогена в крови, исследование уровня фибриногена в крови, определение концентрации Д-димера в крови, исследование активности и свойств фактора Виллебранда в крови, определение, активности антитромбина III в крови	C
4	Выполнена тромбозластография	C
5	Выполнено исследование уровня гепарина в крови	C

N	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
6	Выполнено 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 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, определение активности креатинкиназы в крови, определение активности панкреатической амилазы в крови, определение активности липазы в крови	C
7	Выполнено исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови	C
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	C
9	Выполнено определение антител классов A, M, 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 M, G (IgM, IgG) в крови к микоплазме пневмонии (<i>Mycoplasma pneumoniae</i>) в крови	C
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	C
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	C
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	C
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	C
14	Выполнено определение антител классов M, G (IgM, IgG) к цитомегаловирусу (Cytomegalovirus) в крови	C
15	Выполнено определение антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу Эпштейна-Барра (Epstein-Barr virus) в крови	C
16	Выполнено определение антител к капсидному антигену (VCA) вируса Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) в крови	C

N	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
17	Выполнено определение антител класса G (IgG) к ранним белкам (ЕА) вируса Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) в крови	C
18	Выполнено определение антител к вирусу простого герпеса (Herpes simplex virus) в крови	C
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	C
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	C
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	C
22	Выполнено 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	C
23	Выполнено определение антител класса M, 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	C
24	Выполнено 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	C
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	C
26	Выполнено определение манннанового антигена грибов рода Candida albicans и галактоманннанового 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	C
27	Выполнено определение манннанового антигена грибов рода Candida albicans и галактоманннанового 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	C
28	Выполнено исследование уровня прокальцитонина в крови	C
29	Выполнены общий (клинический) анализ мочи, определение альбумина в моче, определение количества белка в суточной моче	C
30	Выполнено комплексное ультразвуковое исследование внутренних органов (включает УЗИ органов брюшной полости (комплексное), УЗИ почек)	C
31	Выполнена эхокардиография	C

N	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
32	Выполнена регистрация электрокардиограммы	C
33	Выполнена компьютерная томография органов грудной полости с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения	C
34	Выполнена магнитно-резонансная томография головного мозга с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения пациентам неврологической симптоматикой	C
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	C
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	C
37	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный пациентам с неврологической симптоматикой	C
38	Выполнен осмотр (консультация) врача-анестезиолога-реаниматолога первичный пациентам, которым планируется проведение поднаркозных исследований	C
39	Выполнен осмотр (консультация) врача-анестезиолога-реаниматолога первичный пациентам, находящимся в тяжелом/критическом состоянии	C
40	Выполнено суточное наблюдение врачом-анестезиологом-реаниматологом пациентов, с панцитопенией, моноорганной и полиорганной недостаточностью, поражением ЦНС	C
41	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный пациентам с геморрагическим синдромом	C

Таблица 3. Критерии оценки качества обследования пациентов с установленным диагнозом юношеский артрит с системным началом перед назначением/коррекцией противоревматической терапии

N	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
1	Выполнено обследование перед назначением/коррекцией терапии всем пациентам с установленным диагнозом сЮА, активная стадия в условиях ревматологического стационара	C
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)	C
3	Выполнено определение протромбинового индекса, исследование уровня растворимых фибринмономерных комплексов в крови, определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме, определение активированного частичного тромбопластинового времени, определение тромбинового времени в крови, исследование уровня протеина С в крови, определение активности протеина S в крови, исследование уровня плазминогена в крови, исследование уровня фибриногена в крови, определение концентрации Д-димера в крови, исследование активности и свойств фактора Виллебранда в крови, определение активности антитромбина III в крови	C

N	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
4	Выполнено исследование уровня гепарина в крови	C
5	Выполнена тромбозластография	C
6	Выполнено 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-глутамилтрансферазы 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	C
7	Выполнено исследование уровня прокальцитонина в крови всем пациентам с лихорадкой	C
8	Выполнено исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови	C
9	Выполнено исследование популяций лимфоцитов всем пациентам, получающим #ритуксимаб**, а также пациентам, часто болеющим вирусными, гнойными бактериальными инфекциями, в том числе оппортунистическими инфекциями	C
10	Выполнено определение содержания антител к антигенам ядра клетки и ДНК в крови	C
11	Выполнено определение антистрептолизина-О в сыворотке крови	C
12	Выполнено определение основных групп по системе АВ0, определение подгруппы и других групп крови меньшего значения A-1, A-2, D, Cc, E, Kell, Duffy, определение антигена D системы Резус (резус-фактор) всем пациентам перед проведением инвазивных исследований (эзофагогастроудоденоскопия, колоноскопия с биопсией, биопсия почки) или гемотрансфузий	C
13	Выполнена очаговая проба с туберкулином (реакция Манту, тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении**) и исследование уровня интерферона-гамма на антигены Mycobacterium tuberculosis complex в крови	C
14	Выполнено определение антител к сальмонелле кишечной (Salmonella enterica) в крови, определение антител к сальмонелле тифи (Salmonella typhi) в крови, определение антител классов M, G (IgM, IgG) к иерсинии псевдотуберкулеза (Yersinia pseudotuberculosis) в крови, определение антител к сероварам иерсинии энтероколитика (Yersinia enterocolitica) в крови	C
15	Выполнено определение антител классов M, G (IgM, IgG) к шигелле Боуди (Shigella boydii) в крови, определение антител классов M, G (IgM, IgG) к шигелле дизентерии (Shigella dysenteriae) в крови, определение антител классов M, G (IgM, IgG) к шигелле Зонне (Shigella sonnei) в крови, определение антител классов M, G (IgM, IgG) к шигелле Флекснера (Shigella flexneri) в крови	C
16	Выполнено определение антител классов A, M, G (IgA, IgM, IgG) к хламидии птичьей (Chlamydia psittaci); определение антител к хламидии трахоматис (Chlamydia trachomatis); определение антител к хламидии пневмонии (Chlamydophila pneumoniae) в крови; определение антител классов M, G (IgM, IgG) в крови к микоплазме пневмонии (Mycoplasma pneumoniae)	C
17	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	C

N	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
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	C
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 ротоглотки качественное исследование, определение ДНК простого герпеса 1 и 2 типов (Herpes simplex virus types 1, 2) методом ПЦР качественное исследование в моче	C
20	Выполнено определение антител классов М, G (IgM, IgG) к цитомегаловирусу (Cytomegalovirus) в крови	C
21	Выполнено определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу Эпштейна-Барра (Epstein-Barr virus) в крови	C
22	Выполнено определение антител к капсидному антигену (VCA) вируса Эпштейна-Барра (Epstein-Barr virus) в крови	C
23	Выполнено определение антител класса G (IgG) к ранним белкам (EA) вируса Эпштейна-Барра (Epstein-Barr virus) в крови	C
24	Выполнено определение антител к вирусу простого герпеса (Herpes simplex virus) в крови	C
25	Выполнено микробиологическое (культуральное) исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости на цисты пневмоцист (Pneumocystis carinii) всем пациентам с признаками пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной полости	C
26	Выполнено определение ДНК Pneumocystis jirovecii в мокроте, эндотрахеальном аспирате, бронхоальвеолярной лаважной жидкости методом ПЦР, количественное исследование, всем пациентам с признаками пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной полости	C
27	Выполнено определение ДНК Mycobacterium tuberculosis complex (M. tuberculosis, M. bovis, M. bovis BCG) с дифференциацией вида в мокроте, бронхоальвеолярной лаважной жидкости или промывных водах бронхов методом ПЦР всем пациентам с признаками пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной полости	C
28	Выполнено определение ДНК Mycoplasma pneumoniae в бронхоальвеолярной лаважной жидкости методом ПЦР всем пациентам с признаками пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной полости	C
29	Выполнено определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) в мокроте, бронхоальвеолярной лаважной жидкости методом ПЦР всем пациентам с признаками пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной полости	C
30	Выполнено микробиологическое (культуральное) исследование мокроты на грибы (дрожжевые и мицелильные) всем пациентам с признаками пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной полости	B
31	Выполнено микробиологическое (культуральное) исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости на грибы (дрожжевые и мицелильные) всем пациентам с признаками пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной полости	B
32	Выполнено микробиологическое (культуральное) исследование лаважной жидкости на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы всем пациентам с признаками пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной полости	B
33	Выполнено определение антител к грибам рода аспергиллы (Aspergillus spp.) в крови всем пациентам с признаками пневмонии по данным компьютерной	B

N	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
	томографии органов грудной полости	
34	Выполнено определение маннана, галактоманнана в лаважной жидкости и крови всем пациентам с признаками пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной полости	B
35	Выполнено микробиологическое (культуральное) исследование слизи с миндалин и с задней стенки глотки на аэробные и факультативно анаэробные микроорганизмы	C
36	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	C
37	Выполнены общий (клинический) анализ мочи, определение альбумина в моче, определение количества белка в суточной моче	C
38	Выполнено исследование мочи методом Нечипоренко	C
39	Выполнено комплексное ультразвуковое исследование (УЗИ) внутренних органов (включает УЗИ органов брюшной полости (комплексное), УЗИ почек)	C
40	Выполнена эхокардиография	C
41	Выполнена регистрация электрокардиограммы	C
42	Выполнено холтеровское мониторирование сердечного ритма пациентам с аритмией, патологическими изменениями по данным электрокардиограммы	C
43	Выполнено суточное мониторирование артериального давления пациентам с артериальной гипертензией	C
44	Выполнено ультразвуковое исследование сустава пациентам с активным артритом	C
45	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 рентгенография стопы в двух проекциях или компьютерная томография сустава с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения пациентам с активным артритом	C
46	Выполнена магнитно-резонансная томография суставов (один сустав) с контрастированием с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения всем пациентам с активным артритом	A
47	Выполнена магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастированием с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения пациентам с неврологической симптоматикой	C
48	Выполнена 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	C
49	Выполнена 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 при наличии противопоказаний к проведению МРТ	C

N	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
50	Выполнена эзофагогастродуоденоскопия с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения	C
51	Выполнена биопсия желудка/двенадцатиперстной кишки с помощью эндоскопии с патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала желудка и микробиологическим (культуральным) исследованием биоптатов слизистой желудка хеликобактер пилори (<i>Helicobacter pylori</i>) при наличии воспалительных и/или эрозивных, и/или язвенных изменений слизистой оболочки	C
52	Выполнена бронхоскопия с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) пациентам с поражением легких	B
53	Выполнена компьютерная томография органов грудной полости с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения	C
54	Выполнена рентгенденситометрия пациентам, получающим или получавшим ГК	C
55	Выполнено проведение флоуметрии дыхания всем пациентам с поражением легких	C
56	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога первичный	C
57	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-стоматолога детского первичный	C
58	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный с обязательной биомикроскопией глаза	C
59	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-детского кардиолога первичный пациентам с нарушением сердечной деятельности и/или артериальной гипертензией	C
60	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-фтизиатра первичный 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	C
61	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-детского эндокринолога первичный пациентам с сопутствующей эндокринологической патологией в том числе стероидным диабетом	C
62	Выполнен прием (тестирование, консультация) медицинского психолога первичный пациентам с возраста 1 года и их родителям	A
63	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный пациентам с неврологической симптоматикой, отставанием в психо-моторном развитии, психотическими реакциями	C
64	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-диетолога первичный пациентам с дефицитом массы тела, амиотрофией, остеопенией/остеопорозом, конституциональным ожирением и синдромом Кушинга, стероидным диабетом	C
65	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-травматолога-ортопеда первичный пациентам с функциональной недостаточностью суставов, нарушением роста костей в длину, подвывихами, болью в спине	C
66	Выполнен осмотр (консультация) врача-анестезиолога-реаниматолога первичный всем пациентам, которым планируется проведение поднаркозных исследований	C
67	Выполнен осмотр (консультация) врача-анестезиолога-реаниматолога первичный всем пациентам, находящимся в тяжелом состоянии	C
68	Выполнено суточное наблюдение врачом-анестезиологом-реаниматологом всех пациентов, находящихся в тяжелом/критическом состоянии (полиорганная недостаточность, ГФС)	C

Таблица 4. Критерии оценки качества лечения юношеского артрита с системным началом с активными системными проявлениями и разной степенью активности артритом

N	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
1	Выполнено назначение патогенетической терапии в условиях ревматологического отделения стационара всем пациентам после проведения диагностики, в том числе дифференциальной диагностики, и установления/подтверждения диагноза сЮА	C
2	Выполнено назначение монотерапии НПВП длительностью не более 1 мес. на этапе обследования пациентам с неустановленным диагнозом сЮА	C
3	Выполнено назначение НПВП длительностью не более 1 мес. на этапе обследования пациентам с установленным диагнозом сЮА	C
4	Выполнено назначение назначения НПВП пациентам с установленным диагнозом сЮА	C
5	Не выполнено назначение глюкокортикоидов перорально и/или внутривенно, и/или внутрисуставно, и/или иммунодепрессантов (метотрексата**, #лефлуномида**), и/или ГИБП (тоцилизумаба** или канакинумаба**, или анакинры**, или #адалимумаба**, или #этанерцепта**, или #голимумаба**, или #ритуксимаба** или #абатацепта**), и/или селективных иммунодепрессантов (#тофацитиниба** или #упадацитиниба**) до завершения полного лабораторно-инструментального обследования, исключения онкологических и онко-гематологических заболеваний и установления диагноза сЮА	C
6	Выполнено назначение глюкокортикоидов при опасных для жизни системных проявлениях (стойкая фебрильная или гектическая лихорадка и/или кардит, и /или пневмонит, и/или серозит)	C
7	Выполнено проведение пульс-терапии #метилпреднизолоном** в дозе 10 – 30 мг/кг/введение внутривенно в течение 3, при необходимости 5 дней подряд при опасных для жизни системных проявлениях (стойкая фебрильная/гектическая лихорадка, серозит, моно/полиорганная недостаточность)	C
8	Выполнено назначение #преднизолона** для перорального приема в дозе 1 – 1,5 – 2 мг/кг/сут. или #метилпреднизолона** в дозе, эквивалентной преднизолону (не более 60 мг/сут.) с последующим постепенным снижением до поддерживающей (0,2 – 0,3 мг/кг/сут.) пациентам с рефрактерным или осложненным течением сЮА (в том числе при наличии серозита и/или поражения легких)	C
9	Выполнено внутрисуставное введение #бетаметазона** детям старше 3-х лет в соответствии с инструкцией по применению илили #триамцинолона детям старше 12 лет в дозе 1 – 2 мг/кг (максимальная доза 80 мг) при введении в коленные суставы, 0,5 – 1 мг/кг (максимальная доза 40 мг) в голеностопные, локтевые суставы и 0,3 – 0,5 мг/кг (максимальная доза 40 мг) – в лучезапястные суставы, мелкие суставы кистей и стоп пациентам с активным моно- или олигоартритом не чаще 1 раза в 4 мес.	C
10	Выполнено назначение метотрексата** в дозе 15 мг/м2/нед. подкожно (не более 25 мг/нед.) 1 раз в неделю при наличии активного артрита	C
11	Выполнено назначение #фолиевой кислоты** в дозе 1 мг каждый день кроме дня приема метотрексата или 2,5 – 7,5 мг 1 раз в неделю перорально в период приема метотрексата**	C
12	Выполнено переключение на #лефлуномид** при непереносимости и/или неэффективности метотрексата** перорально детям с активным артритом массой тела < 20 кг – 10 мг в сутки однократно через день; детям массой тела 20 – 40 кг – 10 мг ежедневно; детям массой тела > 40 кг – 20 мг в сутки	C
13	Выполнено назначение тоцилизумаба** в качестве монотерапии или в сочетании с ГК для перорального приема и/или внутривенного введения детям с массой тела < 30 кг – в дозе 12 мг/кг/введение, детям с массой тела ≥ 30 кг – в дозе 8 мг/кг/введение внутривенно 1 раз в 2 нед.; детям с массой тела < 30 кг в дозе 162 мг подкожно 1 раз в 2 нед., детям с массой тела ≥ 30 кг – в дозе 162 мг подкожно 1 раз в нед. при отсутствии активного артрита	B, B

N	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
14	Выполнено назначение тоцилизумаба** в сочетании с метотрексатом** или #лефлуномидом**, в сочетании или без с ГК для перорального приема и/или внутривенного введения детям с массой тела < 30 кг — в дозе 12 мг/кг/введение, детям с массой тела ≥ 30 кг — в дозе 8 мг/кг/введение внутривенно, внутривенно 1 раз в 2 нед.; детям с массой тела < 30 кг в дозе 162 мг подкожно 1 раз в 2 нед., детям с массой тела ≥ 30 кг — в дозе 162 мг подкожно 1 раз в нед. при наличии активного артрита	В, В, С
15	Выполнено назначение канакинумаба** в дозе 4 мг/кг/введение подкожно 1 раз в 4 нед. в качестве монотерапии или в сочетании с ГК для перорального приема и/или внутривенного введения при отсутствии активного артрита	В
16	Выполнено назначение канакинумаба** в дозе 4 мг/кг/введение подкожно 1 раз в 4 нед. в сочетании с метотрексатом** или #лефлуномидом**, в сочетании или без с ГК для перорального приема и/или внутривенного введения при наличии активного артрита	В, С
17	Выполнено назначение анакинры** детям с массой тела ≥ 50 кг — в дозе 100 мг/сут. подкожно ежедневно; детям с массой тела < 50 кг — в дозе 1 – 2 мг/кг/сут. подкожно ежедневно в качестве монотерапии или в сочетании с ГК для перорального приема и/или внутривенного введения при отсутствии активного артрита	С
18	Выполнено назначение анакинры** при активном артрите детям с массой тела ≥ 50 кг — в дозе 100 мг/сут. подкожно ежедневно; детям с массой тела < 50 кг — в дозе 1 – 2 мг/кг/сут. подкожно ежедневно в сочетании с метотрексатом** или #лефлуномидом**, в сочетании или без с ГК для перорального приема и/или внутривенного введения при наличии активного артрита	С
19	Выполнено переключение на генно-инженерный биологический препарат с другим механизмом действия при недостижении пациентом 50% улучшения по критериям АКРпеди через 3 мес. или стадии неактивной болезни по критериям С. Wallace — через 6 мес., или на любом этапе лечения при персистировании лихорадки, или нарастании активности болезни на фоне монотерапии тоцилизумабом** или канакинумабом**, или анакинрой**, или в сочетании с метотрексатом**, или с #лефлуномидом**	С
20	Выполнено переключение на генно-инженерный биологический препарат с другим механизмом действия на любом этапе лечения при непереносимости тоцилизумаба** или канакинумаба**, или анакинры**	С
21	Выполнено назначение канакинумаба** в дозе 4 мг/кг/введение подкожно 1 раз в 4 нед. или анакинры** детям с массой тела ≥ 50 кг — в дозе 100 мг/сут. подкожно ежедневно; детям с массой тела < 50 кг — в дозе 1 – 2 мг/кг/сут. подкожно ежедневно в сочетании или без метотрексата** или #лефлуномида** при неэффективности и/или непереносимости тоцилизумаба**	С
22	Выполнено назначение тоцилизумаба** у детей с массой тела ≥ 30 кг — в дозе 8 мг/кг/введение внутривенно 1 раз в 2 нед. или в дозе 162 мг подкожно 1 раз в нед.; у детей с массой тела < 30 кг — в дозе 12 мг/кг/введение внутривенно или 162 мг подкожно 1 раз в 2 нед. в сочетании или без метотрексата** или #лефлуномида** при неэффективности и/или непереносимости канакинумаба** или анакинры**	С, С
23	Выполнено назначение #ритуксимаба** в дозе 375 мг/м2 поверхности тела внутривенно 1 раз в нед. в течение 4 последовательных недель при неэффективности/непереносимости монотерапии тоцилизумабом** или канакинумабом**, или анакинрой** или в сочетании с метотрексатом**, или с #лефлуномидом**	С, С
24	Выполнено назначение #ритуксимаба** в комбинации с #ко-тримоксазолом** в дозе 5 мг/кг по триметоприму перорально 3 раза в неделю или ежедневно	С
25	Выполнено переключение на ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) при ремиссии системных проявлений длительностью не менее года и рецидивирующем артрите на фоне терапии тоцилизумабом** или канакинумабом**, или анакинрой** в сочетании с метотрексатом** или #лефлуномидом**	А, С

N	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
26	Выполнено назначение #адалимумаба** детям ≥ 2 лет с массой тела 15 – 30 кг – в дозе 20 мг; с массой тела > 30 кг – в дозе 40 мг подкожно 1 раз в 2 нед. или #этанерцепта** в дозе 0,2 – 0,4 мг/кг/введение 2 раза в нед. или 0,8 мг/кг/введение 1 раз в нед., или #голимумаба** детям ≥ 2 лет в дозе 30 мг/м ² ; ≥ 40 кг (максимально 50 мг) подкожно 1 раз в 4 нед. в комбинации с метотрексатом** или #лефлуномидом**, или в качестве монотерапии	C
27	Выполнено дополнительное назначение #тофацитиниба** в дозе 2,5 – 5 мг 2 раза/сут. перорально пациентам при рефрактерном течении сЮА (с активными системными проявлениями и/или артритом) в комбинации с тоцилизумабом** или канакинумабом**, или анакинрой** или ингибиторами фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) в сочетании или без метотрексата** или #лефлуномида**	B, C
28	Выполнено назначение #упадацитиниба** пациентам старше 12 лет, с массой тела ≥ 40 кг в дозе 15 мг/сут. перорально при рефрактерном течении сЮА (с активными системными проявлениями и/или артритом) на фоне терапии тоцилизумабом** или канакинумабом**, или анакинрой**, или ингибиторами фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) в сочетании или без метотрексатом** или без #лефлуномидом**	C, C
29	Выполнено назначение #абатацепта** в дозе 10 мг/кг/ведение по схеме 0, 2, 4-я нед., далее каждые 4 нед. при рефрактерном течении суставного синдрома без активных системных проявлений на фоне терапии тоцилизумабом**, или канакинумабом**, или анакинрой*, или ингибиторами фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), или #тофацитинибом**, или #упадацитинибом** в сочетании или без метотрексата** или #лефлуномидом**	B, C
30	Выполнен контроль эффективности любого лекарственного препарата, применяемого для патогенетической терапии через 3 и 6, далее каждые 6 месяцев терапии (препарат эффективен при достижении 50% улучшения по критериям АКРпеди через 3 мес. или стадии неактивной болезни через 6 мес, или ремиссии через 12 мес. по критериям C. Wallace)	C
31	Выполнена коррекция терапии (переключение препаратов) до достижения эффективности или минимальной/низкой активности болезни у пациентов с длительно текущим заболеванием вне зависимости от применяемого препарата	C
32	Выполнено переключение на другой селективный иммунодепрессант (блокатор янус-киназ) и/или дженерик исключительно по медицинским показаниям; не выполнено автоматическое переключение с целью сохранения ремиссии заболевания и предотвращения развития нежелательных явлений	C
33	Выполнено переключение на другой генно-инженерный биологический препарат и/или биоаналог исключительно по медицинским показаниям; не выполнено автоматическое переключение с целью сохранения ремиссии заболевания, предотвращения формирования нейтрализующих антител и развития нежелательных явлений	C

Таблица 5. Критерии оценки качества лечения юношеского артрита с системным началом с гемофагоцитарным синдромом

N	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
1	Выполнено назначение и проведение терапии в условиях ревматологического стационара всем пациентам после проведения диагностики, в том числе дифференциальной диагностики, и установления/подтверждения диагноза сЮА с гемофагоцитарным синдромом	C
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	C

N	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
3	Выполнено назначение ГК в комбинации с #циклоспорином** и #иммуноглобулином человека нормальным**	C
4	Выполнено проведение пульс-терапии #метилпреднизолоном** в дозе 20 – 30 мг/кг/введение внутривенно или назначение #дексаметазона** в дозе 10 – 20 мг/м2/сут. внутривенно	C
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/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	C
6	Выполнено назначение #циклоспорина** в дозе 3 – 5 мг/кг/сут. внутривенно или перорально	C
7	Выполнено назначение #иммуноглобулина человека нормального** в дозе 1 – 2 г/кг/курс	C
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 $\geq 100 \cdot 10^9/\text{л}$, нормализацию уровня фибриногена крови, снижение концентрации ферритина сыворотки крови на 25%) каждые 48 часов	C
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**	C
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**	C
11	Выполнено переключение на #ритуксимаб** в дозе 375 мг/м2 в нед. внутривенно в течение 1 – 4 последовательных недель при неэффективности комбинации #анакинры** с ГК, #циклоспорином**, #иммуноглобулином человека нормальным** и #руксолитинибом** или #тофацитинибом**	C
12	Выполнено назначение #ко-тримоксазола** в дозе 5 мг/кг по триметоприму перорально 3 раза в нед. или ежедневно в комбинации с #ритуксимабом**	C
13	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	C
14	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/м2 внутривенно каждые 8 часов при развитии Herpes zoster	C
15	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	C
16	Выполнено назначение #ганцикловира** в дозе 6 мг/кг/введение внутривенно каждые 12 часов в течение 14 – 21 дня при подтверждении активной цитомегаловирусной инфекции	C
17	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	C
18	Выполнено назначение в качестве ГИБП первого выбора #ритуксимаба** в сочетании с #циклоспорином**, #иммуноглобулином человека нормальным**	C

N	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
	и #ко-тримоксазолом** при активной Эпштейна-Барр вирусной инфекции	
19	Выполнено назначение антитромботических средств: препаратов из группы гепарина или прямых ингибиторов фактора Ха; антиагрегантов, кроме гепарина; антифибринолитических средств, при гиперкоагуляции; развитии коагулопатии	C
20	Выполнено проведение гемотрансфузии при развитии коагулопатии потребления, кровотечения	C
21	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 $\leq 1,0 \times 10^9/\text{л}$	C
22	Выполнено плановое назначение антибактериальных препаратов системного действия в сочетании с противогрибковыми препаратами системного действия при снижении абсолютного числа нейтрофилов $\leq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ до разрешения агранулоцитоза	C
23	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	C
24	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	C
25	Выполнено лечение ГФС до достижения неактивной стадии (отсутствие лихорадки, спленомегалии, цитопении ($\text{Hb} \geq 90 \text{ г/л}$, тромбоциты $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$), уровень триглицеридов в крови $< 3 \text{ ммоль/л}$ или $< 265 \text{ мг/дл}$, ферритина $\leq 500 \text{ г/л}$, нормализации показатели цереброспинальной жидкости (при поражении ЦНС)	C

Таблица 6. Критерии оценки качества диспансерного наблюдения пациентов с юношеским артритом с системным началом, включая контроль безопасности терапии, в условиях стационара/дневного стационара, инициировавшего назначение ГИБП/иммунодепрессанта

N	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
1	Выполнена оценка эффективности лечения и безопасности противоревматической терапии всем пациентам с установленным диагнозом сЮА в условиях ревматологического стационара, через 3 мес. после назначения терапии; через 6 мес. после назначения терапии; далее каждые 6 мес.	C
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)	C
3	Выполнено прекращение инфузий ГИБП и/или инъекций/приема иммунодепрессантов (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	C
4	Выполнена отмена иммунодепрессанта и/или ГИБП 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	C

N	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
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) до полной нормализации числа лейкоцитов и нейтрофилов	C
6	Выполнено назначение колониестимулирующего фактора #филграстима** 5 – 10 мкг/кг/сут. подкожно в сочетании с антибактериальными препаратами системного действия внутривенно при фебрильной нейтропении (нейтропения, сопровождающаяся лихорадкой) с абсолютным числом нейтрофилов $\leq 1,0 \times 10^9/\text{л}$	C
7	Выполнено продолжение лечения антибактериальными препаратами системного действия всем пациентам с фебрильной нейтропенией (нейтропенией, сопровождающейся лихорадкой)	C
8	Выполнено возобновление лечения иммунодепрессантом, и/или ГИБП в той же дозе после восстановления числа нейтрофилов $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$. по данным общего (клинического) анализа крови	C
9	Выполнена коррекция терапии иммунодепрессантом, и/или ГИБП при наличии данных о повторных эпизодах снижения числа клеток крови в общем (клиническом) анализе крови	C
10	Выполнено назначение флуконазола** внутривенно 3 – 12 мг/кг/сут. в зависимости от выраженности и длительности сохранения индуцированной нейтропении пациентам с нейтропенией	C
11	Выполнено 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-глутамилтрансферазы в крови, определение активности щелочной фосфатазы в крови, исследование уровня железа сыворотки крови, исследование уровня холестерина липопротеинов низкой плотности, исследование уровня холестерина липопротеинов высокой плотности в крови, определение активности креатинкиназы в крови, определение активности панкреатической амилазы в крови, определение активности липазы	C
12	Выполнена временная отмена иммунодепрессанта и/или ГИБП 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	C
13	Выполнено возобновление терапии иммунодепрессантом, и/или ГИБП в той же дозе после нормализации показателей биохимического анализа крови общетерапевтического	C
14	Выполнена коррекция терапии иммунодепрессантом, и/или ГИБП при наличии данных о повторных эпизодах повышения биохимического(их) показателя(ей)	C
15	Выполнено определение содержания антител к антигенам ядра клетки и ДНК в крови всем пациентам, получающим ингибиторы ФНО-альфа	C
16	Выполнено исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови	C
17	Выполнено исследование уровня иммуноглобулинов в крови	C
18	Выполнено назначение #иммуноглобулина человека нормального** в дозе 400 мг/кг, при недостижении достаточного уровня иммуноглобулинов крови в дозе	C

N	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
	500 мг/кг не реже 1 раза в 2 – 4 нед. до нормализации уровня иммуноглобулинов крови в случае снижения уровня иммуноглобулинов крови	
19	Выполнены пропуск плановой инфузии #ритуксимаба**, продолжение лечения иммунодепрессантом и прием ранее назначенных ГК перорально при снижении уровня иммуноглобулинов крови	C
20	Выполнено возобновление инфузий #ритуксимаба**, после восстановления уровня иммуноглобулинов крови	C
21	Выполнено исследование уровня прокальцитонина в крови всем пациентам с лихорадкой	C
22	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, 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, магнитно-резонансная томография забрюшинного пространства)	C
23	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	C
24	Выполнено возобновление терапии иммунодепрессантом, и/или ГИБП не раньше, чем через неделю после полного купирования клинических и лабораторных признаков сепсиса и окончания антибактериальной терапии	C
25	Выполнено определение протромбинового индекса, исследование уровня растворимых фибринмономерных комплексов в крови, определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме, определение активированного частичного тромбопластинового времени, определение тромбинового времени в крови, исследование уровня протеина С в крови, определение активности протеина S в крови, исследование уровня плазминогена в крови, исследование уровня фибриногена в крови, определение концентрации Д-димера в крови, исследование активности и свойств фактора Виллебранда в крови, определение активности антитромбина III в крови	C
26	Выполнена тромбоэластография пациентам с ГФС, сепсисом, признаками гиперкоагуляции и гипокоагуляции, пациентам, получающим антитромботические средства	C
27	Выполнено исследование уровня гепарина в крови	C
28	Выполнено назначение/коррекция терапии антитромботическими средствами: препаратами из группы гепарина или прямыми ингибиторами фактора Ха; антиагрегантами кроме гепарина; антифибринолитическими средствами при развитии коагулопатии, внутрисосудистого диссеминированного свертывания по данным коагулограммы (ориентировочное исследование системы гемостаза) и тромбоэластограммы	C

N	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
29	Выполнена гемотранфузия в соответствии с показаниями пациентам с коагулопатией потребления/кровотечением	C
30	Выполнено исследование популяций лимфоцитов всем пациентам, получающим #ритуксимаб**, а также пациентам, часто болеющим вирусными, гнойными бактериальными инфекциями, в том числе оппортунистическими инфекциями	C
31	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 всем пациентам, получающим иммунодепрессанты и/или ГИБП в сочетании (или без) с ГК, пациентам с клиническими проявлениями герпетической инфекции, пациентам с интерстициальной пневмонией	C
32	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 всем пациентам, получающим иммунодепрессанты и/или ГИБП в сочетании (или без) с ГК, пациентам с клиническими проявлениями герпетической инфекции, пациентам с интерстициальной пневмонией	C
33	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 всем пациентам, получающим иммунодепрессанты и/или ГИБП в сочетании (или без) с ГК, пациентам с клиническими проявлениями герпетической инфекции, пациентам с интерстициальной пневмонией	C
34	Выполнено 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, всем пациентам, получающим иммунодепрессанты и/или ГИБП в сочетании (или без) с ГК, пациентам с клиническими проявлениями герпетической инфекции, пациентам с интерстициальной пневмонией	C
35	Выполнено определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу Эпштейна-Барра (Epstein-Barr virus) в крови всем пациентам, получающим иммунодепрессанты и/или ГИБП в сочетании (или без) с ГК, пациентам с клиническими проявлениями герпетической инфекции, пациентам с интерстициальной пневмонией	C
36	Выполнено определение антител к капсидному антигену (VCA) вируса Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) в крови всем пациентам, получающим иммунодепрессанты и/или ГИБП в сочетании (или без) с ГК, пациентам с клиническими проявлениями герпетической инфекции, пациентам с интерстициальной пневмонией	C
37	Выполнено определение антител класса G (IgG) к ранним белкам (ЕА) вируса Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) в крови всем пациентам, получающим иммунодепрессанты и/или ГИБП в сочетании (или без) с ГК, пациентам с клиническими проявлениями герпетической инфекции, пациентам с интерстициальной пневмонией	C
38	Выполнено определение антител к вирусу простого герпеса (Herpes simplex virus) в крови всем пациентам, получающим иммунодепрессанты и/или ГИБП в сочетании (или без) с ГК, пациентам с клиническими проявлениями герпетической инфекции, пациентам с интерстициальной пневмонией	C
39	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	C

N	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
	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	
40	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	C
41	Выполнено временная отмена иммунодепрессанта и/или ГИБП всем пациентам при развитии инфекции, вызванной герпес-вирусами	C
42	Выполнено возобновление терапии иммунодепрессантом и/или ГИБП всем пациентам не ранее, чем через 1 нед. после полного купирования клинических и лабораторных признаков инфекции и окончания противовирусной терапии	C
43	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 ГИБП и/или иммунодепрессанты в сочетании с (или без) ГК не реже 2 раз в год	C
44	Выполнена отмена иммунодепрессанта и/или ГИБП 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	C
45	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-фтизиатра первичный 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 поражением легких и/или внутригрудных лимфатических узлов	C
46	Выполнено назначение ГК перорально всем пациентам при развитии обострения сЮА на время проведения специфической противотуберкулезной терапии	C
47	Выполнено возобновление терапии иммунодепрессантом и/или ГИБП всем пациентам после завершения специфической противотуберкулезной терапии и консультации врача-фтизиатра	C
48	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	C
49	Выполнено определение антител классов M, G (IgM, IgG) к шигелле Боуди (<i>Shigella boydii</i>) в крови, определение антител классов M, G (IgM, IgG) к шигелле дизентерии (<i>Shigella dysenteriae</i>) в крови, определение антител классов M, G (IgM, IgG) к шигелле Зонне (<i>Shigella sonnei</i>) в крови, определение антител классов M, G (IgM, IgG) к шигелле Флекснера (<i>Shigella flexneri</i>) в крови	C
50	Выполнено проведение этиотропной терапии при выявлении антител классов A и M в диагностическом титре, а также антител класса G в высоком титре к иерсинии псевдотуберкулеза (<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>), к сероварам иерсинии энтероколита (<i>Yersinia enterocolitica</i>), к сальмонелле кишечной (<i>Salmonella enterica</i>), к сальмонелле тифи (<i>Salmonella typhi</i>) в крови	C
51	Выполнено определение антител классов A, M, 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>Chlamydophila pneumoniae</i>) в крови, определение антител классов M, G (IgM, IgG) к микоплазме пневмонии (<i>Mycoplasma pneumoniae</i>) в крови	C

N	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
52	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	C
53	Выполнено микробиологическое (культуральное) исследование слизи с миндалин и с задней стенки глотки на аэробные и факультативно анаэробные микроорганизмы	C
54	Выполнены общий (клинический) анализ мочи, определение альбумина в моче, определение количества белка в суточной моче	C
55	Выполнено исследование мочи методом Нечипоренко	C
56	Выполнена регистрация электрокардиограммы	C
57	Выполнено холтеровское мониторирование сердечного ритма пациентам с аритмией, патологическими изменениями по данным электрокардиографии	C
58	Выполнено суточное мониторирование артериального давления пациентам с артериальной гипертензией	C
59	Выполнено комплексное ультразвуковое исследование внутренних органов (включает УЗИ органов брюшной полости (комплексное), УЗИ почек)	C
60	Выполнена эхокардиография	C
61	Выполнена эзофагогастродуоденоскопия с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения пациентам, получающим НПВП и/или глюкокортикоиды, пациентам с диспепсическими явлениями	C
62	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	C
63	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 эзофагогастродуоденоскопии	C
64	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>	C
65	Выполнена временная отмена иммунодепрессанта, и/или ГИБП всем пациентам на время проведения эрадикационной терапии	C
66	Выполнена магнитно-резонансная томография суставов (один сустав) с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения	B
67	Выполнена компьютерная томография органов грудной полости с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения	C
68	Выполнена бронхоскопия с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) всем пациентам при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным компьютерной томографии органов грудной полости	B
69	Выполнено микробиологическое (культуральное) исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости на цисты пневмоцист (<i>Pneumocystis</i>	C

N	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
	carinii) всем пациентам с признаками пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной полости	
70	Выполнено определение ДНК <i>Pneumocystis jirovecii</i> в мокроте, эндотрахеальном аспирате, бронхоальвеолярной лаважной жидкости методом ПЦР, количественное исследование всем пациентам с признаками пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной полости	C
71	Выполнено определение антител класса M, G к <i>Pneumocystis jirovecii</i> всем пациентам с признаками пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной полости	C
72	Выполнено микробиологическое (культуральное) исследование мокроты на грибы (дрожжевые и мицелильные) всем пациентам с признаками пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной полости	B
73	Выполнено микробиологическое (культуральное) исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости на грибы (дрожжевые и мицелильные) всем пациентам с признаками пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной полости	B
74	Выполнено микробиологическое (культуральное) исследование лаважной жидкости на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы пациентам с признаками пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной полости	B
75	Выполнено определение антител к грибам рода аспергиллы (<i>Aspergillus</i> spp.) в крови всем пациентам с признаками пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной полости	B
76	Выполнено определение маннана, галактоманнана в лаважной жидкости и крови всем пациентам с признаками пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной полости	B
77	Выполнено определение ДНК <i>Mycoplasma pneumoniae</i> в бронхоальвеолярной лаважной жидкости методом ПЦР всем пациентам с признаками пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной полости	C
78	Выполнено определение ДНК цитомегаловируса (<i>Cytomegalovirus</i>) в мокроте, бронхоальвеолярной лаважной жидкости методом ПЦР всем пациентам с признаками пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной полости	C
79	Выполнено определение ДНК <i>Mycobacterium tuberculosis</i> complex (<i>M. tuberculosis</i> , <i>M. bovis</i> , <i>M. bovis</i> BCG) с дифференциацией вида в мокроте, бронхоальвеолярной лаважной жидкости или промывных водах бронхов методом ПЦР всем пациентам с признаками пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной полости	C
80	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	C
81	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	C
82	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 при выявлении галактоманнана в лаважной жидкости и/или в крови, и/или антител к грибам рода аспергиллы (<i>Aspergillus</i> spp.) в крови	C

N	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
83	Выполнено назначение флуконазола** внутривенно в дозе 6 – 12 мг/кг/сут. при выявлении маннана в лаважной жидкости и/или в крови	C
84	Выполнено назначение 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) в сочетании с противогрибковыми препаратами системного действия при развитии очаговой или долевого пневмонии, или полисегментарной пневмонии	C
85	Выполнена временная отмена терапии ГИБП и/или иммунодепрессантом всем пациентам при подозрении/развитии пневмонии	C
86	Выполнено возобновление терапии ГИБП и/или иммунодепрессантом всем пациентам не ранее, чем через 1 нед. 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	C
87	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 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 в анамнезе	C
88	Выполнена магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастированием с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) или без его применения пациентам с поражением головного мозга в анамнезе	C
89	Выполнена рентгенденситометрия всем пациентам, получающим или получавшим ГК	C
90	Выполнено назначение препаратов кальция и витамина D и его аналогов пациентам с остеопенией/остеопорозом	C
91	Выполнено назначение #памидроновой кислоты или #алендроновой кислоты**, или #золедроновой кислоты**, или #ибандроновой кислоты	C
92	Выполнено назначение бифосфонатов в следующих режимах: #памидроновой кислоты пациентам < 1 года в дозе 0,5 мг/кг в/в каждые 2 мес., пациентам в возрасте 1 – 2 лет в дозе 0,25 – 0,5 мг/кг/сут. в/в в течение 3 дней каждые 3 мес., 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-х дней каждые 4 мес. (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 мес. (максимальная доза 4 мг) с целью лечения остеопороза или #ибандроновой кислоты в дозе 3 мг/введение в/в 1 раз в 3 мес. или 150 мг перорально 1 раз в мес.	C
93	Выполнена доконтактная профилактика новой коронавирусной инфекции, пациентам в возрасте 12 лет и старше с массой тела не менее 40 кг, до назначения или любом этапе терапии иммунодепрессантами и/или ГИБП, и/или ГК, путем проведения пассивной иммунизации препаратами противовирусных моноклональных антител	C
94	Выполнена вакцинация вакциной для профилактики пневмококковой инфекции полисахаридной, конъюгированной, адсорбированной**, содержащей капсулярные полисахариды 13 серотипов пневмококка до назначения или на	C

N	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
	любом этапе терапии иммунодепрессантами и/или ГИБП в сочетании или без с ГК	
95	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога первичный	C
96	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-стоматолога детского первичный всем пациентам, получающим иммунодепрессанты и/или ГИБП в сочетании (или без) с ГК	C
97	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный с обязательной биомикроскопией глаза	C
98	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-детского кардиолога первичный пациентам с нарушением сердечной деятельности и/или артериальной гипертензией	C
99	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-фтизиатра первичный всем 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	C
100	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-детского эндокринолога первичный пациентам с эндокринологической патологией, в том числе, получающим ГК	C
101	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-диетолога первичный пациентам с дефицитом массы тела, амиотрофией, остеопенией/остеопорозом, конституциональным ожирением и синдромом Кушинга, стероидным диабетом	C
102	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-травматолога-ортопеда первичный всем пациентам с функциональной недостаточностью суставов, нарушением роста костей в длину, подвывихах, болью в спине	C
103	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный пациентам с неврологической симптоматикой, отставанием в психо-моторном развитии, психотическими реакциями	C
104	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-невролога повторный пациентам с неврологической симптоматикой, отставанием в психомоторном развитии, психотическими реакциями для оценки эффективности терапии	C
105	Выполнен прием (тестирование, консультация) медицинского психолога первичный всем пациентам с возраста 1 года и их родителям	A
106	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-физиотерапевта первичный всем пациентам с функциональной недостаточностью	C
107	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-физиотерапевта повторный пациентам после программы физиотерапевтических процедур	C
108	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача по лечебной физкультуре всем пациентам с функциональной недостаточностью	C
109	Выполнена медицинская реабилитация всем пациентам с функциональной недостаточностью	B
110	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача по лечебной физкультуре повторный всем пациентам с функциональной недостаточностью после окончания программы реабилитации	C
111	Выполнена коррекция противоревматической терапии в ревматологическом отделении стационара, инициировавшем лечение ГИБП и/или иммунодепрессантом, при недостижении стадии неактивной болезни через 6 мес., ремиссии — через 12 мес. и далее каждые 6 мес.	C
112	Выполнена коррекция противоревматической терапии в ревматологическом отделении стационара, инициировавшем лечение ГИБП и/или иммунодепрессантом на любом этапе лечения при развитии нежелательных явлений на фоне лечения ГИБП и/или иммунодепрессантом	C

N	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
113	Выполнено соблюдение онко-настороженности в связи с возможным развитием онкологических/онко-гематологических/лимфопролиферативных заболеваний на фоне терапии ГИБП на любом этапе лечения	C
114	Выполнена немедленная отмена иммунодепрессанта и/или ГИБП и госпитализация пациента при подозрении на развитие онкологического/онкогематологического/лимфопролиферативного заболевания	C
115	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	C
116	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	C
117	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	C
118	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	C
119	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	C
120	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 сЮА	C
121	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 (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	C
122	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 сЮА	C

N	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
123	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	C
124	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 сЮА	C
125	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-детского онколога первичный пациентам, у которых по результатам обследования заподозрено/выявлено онкологическое/онко-гематологическое/лимфопролиферативное заболевание, либо метастатическое поражение	C

Таблица 7. Критерии оценки качества контроля диспансерного наблюдения пациентов с юношеским артритом с системным началом, включая контроль безопасности терапии, в амбулаторно-поликлинических условиях

N	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
1	Выполнено диспансерное наблюдение пациентов с сЮА — 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	C
2	Выполнено диспансерное наблюдение пациентов с сЮА — прием (осмотр, консультация) врача-ревматолога повторный с оценкой эффективности и безопасности терапии не реже 1 раза в мес. после инициации/коррекции терапии и не реже одного раза в 3 мес. после достижения ремиссии заболевания	C
3	Выполнено немедленное прекращение инфузии/инъекции ГИБП и/или инъекции/приемаа иммунодепрессанта в случае развития аллергической реакции	C
4	Выполнено назначение антигистаминных средств системного действия и/или ГК при развитии аллергической реакции на введение ГИБП и/или иммунодепрессанта	C
5	Выполнен прием (осмотр, консультация, в том числе дистанционная) врача-ревматолога стационара, инициировавшего назначение терапии, при развитии аллергической реакции на прием и/или введение ГИБП и/или иммунодепрессанта	C
6	Выполнена экстренная госпитализация в стационар при развитии аллергической реакции на прием и/или введение ГИБП и/или иммунодепрессанта	C
7	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 не реже 1 раза в 2 — 4 нед.	C
8	Выполнена 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	C
9	Выполнено назначение колониестимулирующего фактора #филграстима** в дозе 5 — 10 мкг/кг/сут. подкожно при снижении уровня лейкоцитов с абсолютным	C

N	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
	числом нейтрофилов < 1,0 x 10 ⁹ /л в течение 3 – 5 дней (при необходимости – дольше)	
10	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 x 10 ⁹ /л	C
11	Выполнено продолжение терапии иммунодепрессантом и/или ГИБП в прежней дозе после нормализации показателей общего (клинического) анализа крови и повышения числа нейтрофилов крови ≥ 1,5 x 10 ⁹ /л	C
12	Выполнено назначение флуконазола** 3 – 12 мг/кг/сут. перорально в зависимости от выраженности и длительности сохранения индуцированной нейтропении, пациентам с нейтропенией	C
13	Выполнен прием (осмотр, консультация, в том числе дистанционная) врача-ревматолога стационара, инициировавшего назначение терапии при повторном эпизоде снижения числа нейтрофилов, развитии фебрильной нейтропении и/или снижения числа тромбоцитов крови по данным общего (клинического анализа крови)	C
14	Выполнено 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 аспаратаминотрансферазы в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности гамма-глутамилтрансферазы в крови, определение активности щелочной фосфатазы в крови, исследование уровня железа сыворотки не реже 1 раза в 2 – 4 нед.	C
15	Выполнена временная отмена терапии иммунодепрессантом, и/или ГИБП, продолжение приема ранее назначенных ГК перорально при повышении активности АЛТ, АСТ в крови выше верхней границы нормы ≥ 1,5 раза и/или других биохимических показателей выше верхней границы нормы	C
16	Выполнено продолжение терапии иммунодепрессантом и/или ГИБП в той же дозе после нормализации биохимического(их) показателя(ей)	C
17	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) крови	C
18	Выполнено определение содержания антител к антигенам ядра клетки и ДНК в крови пациентам, получающим ингибиторы ФНО-альфа не реже 1 раза в 3 мес.	C
19	Выполнено исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови не реже 1 раза в 3 мес.	C
20	Выполнено исследование уровня иммуноглобулинов в крови не реже 1 раза в 3 мес.	C
21	Выполнена временная отмена терапии ГИБП и/или иммунодепрессантом, продолжение приема ранее назначенных ГК перорально при снижении уровня иммуноглобулинов в крови	C
22	Выполнен прием (осмотр, консультация, в том числе дистанционная) врача-ревматолога стационара, инициировавшего назначение терапии при снижении уровня иммуноглобулинов крови	C

N	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
23	Выполнена госпитализация в стационар пациентам со снижением уровня иммуноглобулинов крови	C
24	Выполнено определение антистрептолизина-О в сыворотке крови не реже 1 раза в 3 мес.	C
25	Выполнена временная отмена терапии иммунодепрессантом и/или ГИБП, продолжение приема ранее назначенных ГК перорально при появлении признаков инфекционного осложнения	C
26	Выполнен прием (осмотр, консультация, в том числе дистанционная) врача-ревматолога стационара, инициировавшего назначение терапии при появлении признаков инфекционного осложнения	C
27	Выполнена экстренная госпитализация пациента в стационар при подозрении/развитии пневмонии	C
28	Выполнена временная отмена терапии ГИБП и/или иммунодепрессанта, продолжение приема ранее назначенных ГК перорально при подозрении/развитии пневмонии	C
29	Выполнен прием (осмотр, консультация, в том числе дистанционная) врача-ревматолога стационара, инициировавшего назначение терапии при подозрении/развитии пневмонии	C
30	Выполнено назначение #ацикловира** в дозе 200 мг перорально 5 раз в сутки детям в возрасте старше 2 лет (не более 1000 мг/сут.) при развитии локальной герпетической инфекции	C
31	Выполнена временная отмена ГИБП и/или иммунодепрессанта при развитии инфекции, вызванной герпес-вирусами	C
32	Выполнена госпитализация в стационар при генерализации герпетической инфекции/подозрении на развитие цитомегаловирусной/Эпштейна-Барр вирусной инфекции	C
33	Выполнено возобновление терапии иммунодепрессантом, и/или ГИБП всем пациентам не ранее, чем через 1 нед. после полного купирования клинических и лабораторных признаков инфекции и окончания противовирусной терапии	C
34	Не выполнена вакцинация живыми и живыми ослабленными вакцинами у пациентов, получающих ГИБП	C
35	Выполнена вакцинация детей только в период ремиссии заболевания, при ее сохранении не менее 6 мес., по индивидуальному графику, исключая живые вакцины	C
36	Выполнен контроль эффективности ГИБП и/или иммунодепрессанта	C
37	Выполнен контроль переносимости ГИБП и/или иммунодепрессанта	C
38	Выполнен прием (осмотр, консультация, в том числе дистанционная) врача-ревматолога стационара, инициировавшего назначение терапии всем пациентам при развитии любых признаков непереносимости иммунодепрессанта и/или ГИБП	C
39	Выполнена очаговая проба с туберкулином (реакция Манту, с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении**) не реже 1 раза в 6 мес. (по показаниям – чаще)	C
40	Выполнен общий (клинический) анализ мочи не реже 1 раза в мес.	C
41	Выполнена регистрация электрокардиограммы не реже 1 раз в 3 мес.	C
42	Выполнены ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное), эхокардиография, ультразвуковое исследование почек не реже 1 раз в 6 мес.	C
43	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога первичный пациентам с патологией ЛОР-органов, не позднее чем через 7 дней после выписки из стационара	C

N	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
44	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога повторный пациентам, которым необходима санация очагов хронической инфекции и лечение острой инфекции ЛОР органов	C
45	Выполнен диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога не реже 1 раза в 3 мес. в рамках диспансерного наблюдения для контроля за состоянием ЛОР органов	C
46	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-детского кардиолога первичный не позднее 7 дней после выписки из стационара пациентам с нарушением сердечной деятельности и/или артериальной гипертензией	C
47	Выполнен диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-детского кардиолога не реже 1 раза в 3 мес. пациентам с нарушением сердечной деятельности и/или артериальной гипертензией	C
48	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-стоматолога детского первичный в течение 1 мес. после выписки из стационара	C
49	Выполнен диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-стоматолога детского всем пациентам не реже 1 раза в 3 мес. в рамках диспансерного наблюдения	C
50	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный с обязательной биомикроскопией глаза не позднее чем через 7 дней после выписки из стационара пациентам при наличии офтальмологической патологии	C
51	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога повторный с обязательной биомикроскопией глаза всем пациентам с офтальмологической патологией по индивидуальным показаниям	C
52	Выполнен диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога с обязательной биомикроскопией глаза не реже 1 раза в 3 мес.	C
53	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-диетолога первичный в течение 2-х нед. после выписки из стационара пациентов с дефицитом массы тела, амиотрофией, остеопенией/остеопорозом, конституциональным ожирением и синдромом Кушинга, стероидным диабетом	C
54	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-диетолога повторный пациентам с дефицитом массы тела, амиотрофией, остеопенией/остеопорозом, конституциональным ожирением и синдромом Кушинга, стероидным диабетом по индивидуальным показаниям	C
55	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-фтизиатра первичный 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 для решения вопроса о проведении химиопрофилактики или противотуберкулезной химиотерапии	C
56	Выполнен прием (осмотр, консультация, в том числе дистанционная) врача-ревматолога стационара, инициировавшего назначение терапии, пациентам с положительной внутрикожной пробой с туберкулином	C
57	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	C
58	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-детского эндокринолога первичный не позднее 7 дней после выписки из стационара всем пациентам, получающим ГК, и пациентам с стероидным диабетом	C
59	Выполнен диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-детского эндокринолога не реже 1 раза в 3 мес. пациентам, получающим ГК, и пациентам с стероидным диабетом	C
60	Выполнен диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-травматолога-ортопеда первичный не позднее 7 дней после выписки из стационара пациентам	C

N	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
	с функциональной недостаточностью суставов, нарушением роста костей в длину, подвывихами, болью в спине	
61	Выполнен диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-травматолога-ортопеда не реже 1 раза в 3 мес. в рамках диспансерного наблюдения	C
62	Выполнен прием (тестирование, консультация) медицинского психолога первичный не позднее 7 дней после выписки из стационара	C
63	Выполнен прием (тестирование, консультация) медицинского психолога повторный после завершения программы психологической реабилитации	C
64	Выполнен диспансерный прием (тестирование, консультация) медицинского психолога не реже 1 раза в 3 мес. в рамках диспансерного наблюдения	C
65	Выполнен прием (осмотр консультация) врача-физиотерапевта первичный в течение 2-х нед. после выписки из стационара пациентам с нарушением функции суставов	C
66	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача по лечебной физкультуре в течение 2-х нед. после выписки из стационара	C
67	Выполнена медицинская реабилитация всем пациентам с функциональной недостаточностью	B
68	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-физиотерапевта повторный	C
69	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача по лечебной физкультуре повторный по индивидуальным показаниям	C
70	Выполнен диспансерный прием (осмотр, консультация) врача по лечебной физкультуре не реже 1 раза в 3 мес. в рамках диспансеризации	C
71	Выполнена внеплановая госпитализация по показаниям в ревматологическое отделение стационара, инициировавшего назначение ГИБП/иммунодепрессанта на любом этапе лечения при развитии обострения/осложнений сЮА, сопутствующих заболеваний, осложнений/побочных эффектов/стойкой непереносимости ГИБП/иммунодепрессанта	C
72	Выполнена плановая госпитализация в ревматологическое отделение стационара, инициировавшего терапию ГИБП и/или иммунодепрессанта, всех пациентов через 3 и 6 мес. после назначения терапии и далее каждые 6 мес.	C

Список литературы

1. Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, et al. Textbook of pediatric rheumatology. 8th ed. Philadelphia: Elsevier, Inc 2020.
2. Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. J Rheumatol. 2004; 31: 390-2.
3. Баранов А.А., Алексеева Е.И., editors. Ревматические болезни у детей. Москва: ПедиатрЪ 2016.
4. Cimaz R. Systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. Autoimmun Rev. 2016; 15: 931-4. doi: 10.1016/j.autrev.2016.07.004.
5. Janow G, Schanberg LE, Setoguchi S, et al. The Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Cohort of the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Registry: 2010-2013. J Rheumatol. 2016; 43: 1755-62. doi: 10.3899/jrheum.150997.
6. Onel KB, Horton DB, Lovell DJ, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Oligoarthritis, Temporomandibular Joint Arthritis, and Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. Arthritis Rheumatol. 2022; 74: 553-69. doi: 10.1002/art.42037.

7. Баранов А.А., Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., et al. Протокол ведения пациентов с ювенильным артритом. Вопросы Современной Педиатрии. 2013; 12: 37 – 56.
8. Alexeeva EI. Juvenile idiopathic arthritis: clinical picture, diagnosis, treatment. Curr Pediatr. 2015; 14: 78 – 94. doi: 10.15690/vsp.v14i1.1266.
9. John RM, Kenney-Riley K. Care of the Child with a Possible Rheumatological Disorder. In: John RM, ed. Pediatric Diagnostic Labs for Primary Care: An Evidence-based Approach. Cham: Springer International Publishing 2022:461-86.
10. Martini A. Systemic juvenile idiopathic arthritis. Autoimmun Rev. 2012; 12: 56-9. doi: 10.1016/j.autrev.2012.07.022.
11. Ghosh JB. Juvenile Idiopathic Arthritis-Its Rare Presentation. Indian J Pediatr. 2012; 79: 262-4. doi: 10.1007/s12098-011-0484-z.
12. Mondal R, Sarkar S, Ghoshal A, et al. Congestive Heart Failure: An Uncommon Presentation of Systemic Onset Juvenile Idiopathic Arthritis (SOJIA). Indian J Pediatr. 2013; 80: 67-9. doi: 10.1007/s12098-011-0636-1.
13. Belozarov KE, Isupova EA, Solomatina NM, et al. Initial Respiratory System Involvement in Juvenile Idiopathic Arthritis with Systemic Onset Is a Marker of Interstitial Lung Disease: The Results of Retrospective Cohort Study Analysis. J Clin Med. 2024; 13: 3843. doi: 10.3390/jcm13133843.
14. Marzan KAB, Shaham B. Early Juvenile Idiopathic Arthritis. Rheum Dis Clin N° Am. 2012; 38: 355-72. doi: 10.1016/j.rdc.2012.04.006.
15. Kim YD, Job AV, Cho W. Differential Diagnosis of Juvenile Idiopathic Arthritis. J Rheum Dis. 2017; 24: 131. doi: 10.4078/jrd.2017.24.3.131.
16. Onel KB, Horton DB, Lovell DJ, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Recommendations for Nonpharmacologic Therapies, Medication Monitoring, Immunizations, and Imaging. Arthritis Rheumatol. 2022; 74: 570-85. doi: 10.1002/art.42036.
17. Тепаев Р.Ф. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания у детей. Диагностика и лечение. Педиатрическая Фармакология. 2010; 7: 27 – 31.
18. De Vere-Tyndall A, Macauley D, Ansell BM. Disseminated intravascular coagulation complicating systemic juvenile chronic arthritis («Still's disease»). Clin Rheumatol. 1983; 2: 415-8. doi: 10.1007/BF02041564.
19. Oren H, Cing z 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.
20. Rajagopal R, Thachil J, Monagle P. Disseminated intravascular coagulation in paediatrics. Arch Dis Child. 2017; 102: 187-93. doi: 10.1136/archdischild-2016-311053.
21. Scott JP, Gerber P, Maryjowski MC, et al. Evidence for intravascular coagulation in systemic onset, but not polyarticular, juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1985; 28: 256-61. doi: 10.1002/art.1780280304.
22. Schapkaite E, Sherman GG, Jacobson BF, et al. Paediatric anticoagulation guidelines. S Afr Med J. 2012; 102: 171. doi: 10.7196/SAMJ.5471.
23. Manco-Johnson MJ. How I treat venous thrombosis in children. Blood. 2006; 107: 21-9. doi: 10.1182/blood-2004-11-4211.
24. Tolbert J, Carpenter SL. Common Acquired Causes of Thrombosis in Children. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care. 2013; 43: 169-77. doi: 10.1016/j.cppeds.2013.05.005.
25. 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.
26. 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.
27. SepúlvedaMP, 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.
28. 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.
29. 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.
30. Голуб И.Е., Сорокина Л.В. Избранные вопросы по общей анестезиологии (методические рекомендации для клинических ординаторов, с правом переиздания). — 2005.
31. Михельсон, В.А., В.А. Сидоров, and С.М. Степаненко. «Анестезия и интенсивная терапия в педиатрии.» М.: «Дель рус (2007).»
32. Nik A, Mirfeizi Z, Rezaieyazdi Z, et al. ABO and Rh blood groups in patients with Lupus and Rheumatoid Arthritis. *Casp J Intern Med*. 2021; 12. doi: 10.22088/cjim.12.4.568.
33. 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.
34. 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.
35. Shenoi S, Wallace CA. Diagnosis and Treatment of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Pediatr*. 2016; 177: 19 — 26. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.06.056.
36. 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.
37. Ahn JG. Role of Biomarkers in Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Rheum Dis*. 2020; 27: 233-40. doi: 10.4078/jrd.2020.27.4.233.
38. Ben-Chetrit E, Gattorno M, Gul A, et al. Consensus proposal for taxonomy and definition of the autoinflammatory diseases (AIDs): a Delphi study. *Ann Rheum Dis*. 2018; 77: 1558-65. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212515.
39. Hashkes PJ, Laxer RM, Simon A, editors. *Textbook of Autoinflammation*. Cham: Springer International Publishing 2019.
40. 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.
41. Щербина А.Ю. Первичные иммунодефициты — реалии XXI века. Вопросы Гематологиионкологии И Иммунопатологии В Педиатрии. 2016; 15: 8 — 9 - 9. <https://www.hemoncim.com/jour/article/view/142> (accessed 14 April 2020).
42. Quesada-Masachs E, lvarez De La Sierra D, Garcia Prat M, et al. AB0165 In Depth Immunophenotypic Analysis In Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA): A Crossectional Study. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75: 952. 3 — 953. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-eular.4823.

43. Аксенова В.А., Барышников Л.А., Клевно Н.И., et al. Новые возможности скрининга и диагностики различных проявлений туберкулезной инфекции у детей и подростков в России. Вопросы Современной Педиатрии. 2011; 10: 16 – 22. <https://vsp.sprjournal.ru/jour/article/view/638> (accessed 14 April 2020).
44. 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.
45. Calzada — Hernández J, Anton J, Mart n De Carpi J, et al. Dual latent tuberculosis screening with tuberculin skin tests and QuantiFERON-TB assays before TNF- inhibitor initiation in children in Spain. Eur J Pediatr. 2022; 182: 307-17. doi: 10.1007/s00431-022-04640-3.
46. Бармина Н.А., Барышникова Л.А., Шурыгин А.А., 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.
47. Soon GS, Laxer RM. Approach to recurrent fever in childhood. Can Fam Physician Med Fam Can. 2017; 63: 756-62.
48. Selmi C, Gershwin ME. Diagnosis and classification of reactive arthritis. Autoimmun Rev. 2014; 13: 546-9. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.005.
49. Zeidler H, Hudson AP. Reactive Arthritis Update: Spotlight on New and Rare Infectious Agents Implicated as Pathogens. Curr Rheumatol Rep. 2021; 23: 53. doi: 10.1007/s11926-021-01018-6.
50. Dembek ZF, Mothershead JL, Owens AN, et al. Psittacosis: An Underappreciated and Often Undiagnosed Disease. Pathogens. 2023; 12: 1165. doi: 10.3390/pathogens12091165.
51. Singh A, Karrar S. The Role of Intracellular Organisms in the Pathogenesis of Inflammatory Arthritis. Int J Inflamm. 2014; 2014: 1 – 8. doi: 10.1155/2014/158793.
52. Bentaleb I, Abdelghani KB, Rostom S, et al. Reactive Arthritis: Update. Curr Clin Microbiol Rep. 2020; 7: 124-32. doi: 10.1007/s40588-020-00152-6.
53. Yang W-C, Huang Y-C, Tsai M-H, et al. Salmonella Septic Arthritis Involving Multiple Joints in a Girl with Acute Lymphoblastic Leukemia at Diagnosis. Pediatr Neonatol. 2009; 50: 33-5. doi: 10.1016/S1875-9572(09) 60027-9.
54. Kanakoudi-Tsakalidou, G Pardalos, P F. Persistent or Severe Course of Reactive Arthritis Following Salmonella enteritidis Infection: A prospective study of 9 cases. Scand J Rheumatol. 1998; 27: 431-4. doi: 10.1080/030097498442253.
55. Kurniawan A, Sitorus IP, Loho T, et al. A rare case of septic arthritis of the knee caused by Salmonella typhi with preexisting typhoid fever in a healthy, immunocompetent child – A case report. Int J Surg Case Rep. 2021; 78: 76 – 80. doi: 10.1016/j.ijscr.2020.12.003.
56. Leino R, Mäkelä A — L, Tiilikainen A, et al. Yersinia Arthritis in Children. Scand J Rheumatol. 1980; 9: 245-9. doi: 10.3109/03009748009112357.
57. Hannu T. Reactive arthritis after an outbreak of Yersinia pseudotuberculosis serotype O: 3 infection. Ann Rheum Dis. 2003; 62: 866-9. doi: 10.1136/ard.62.9.866.
58. Jezequel C, Prigent JY, Loiseau-Corvez MN, et al. [Reactive arthritis caused by Yersinia in children. Report of 4 cases]. Ann Pediatr (Paris). 1991; 38: 318-22.
59. Naija O. et al. A new case of reactive arthritis following Yersinia pseudotuberculosis serotype IV //Journal of Pediatric Infectious Diseases. — 2010. — Т. 5. — N. 02. — С. 193 – 194.
60. Taccetti G, Trapani S, Ermini M, et al. Reactive arthritis triggered by Yersinia enterocolitica: a review of 18 pediatric cases. Clin Exp Rheumatol. 1994; 12: 681-4.
61. Williams G. F. et al. Post-Yersinia Arthritis //Western Journal of Medicine. — 1980. — Т. 132. — N. 6. — С. 535.

62. Hannu T. 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.
63. 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.
64. Plesca DA, Luminos M, Spataru L, et al. Postinfectious arthritis in pediatric practice. *Maedica*. 2013; 8: 164-9.
65. Sood SK. Lyme Disease in Children. *Infect Dis Clin North Am*. 2015; 29: 281-94. doi: 10.1016/j.idc.2015.02.011.
66. Orczyk K, Œwidrowska – Jaros J, Smolewska E. When a patient suspected with juvenile idiopathic arthritis turns out to be diagnosed with an infectious disease – a review of Lyme arthritis in children. *Pediatr Rheumatol*. 2017; 15: 35. doi: 10.1186/s12969-017-0166-0.
67. Steffen, Hirsch. Diagnostik der Lyme-Borreliose. *Ther Umsch*. 2005; 62: 737-44. doi: 10.1024/0040-5930.62.11.737.
68. 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.jped.2021.05.006.
69. Houen G, Trier NH. Epstein-Barr Virus and Systemic Autoimmune Diseases. *Front Immunol*. 2021; 11: 587380. doi: 10.3389/fimmu.2020.587380.
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. Бзарова Т., Алексеева Е., Акулова С. Случай эпштейна-барр вирусной инфекции, протекавшей под маской системного варианта ювенильного ревматоидного артрита. *Вопросы современной педиатрии*. 2007; 6(3): 101 – 106.
72. Kharitonova LA, Soboleva NG. The role of the infectious factor in juvenile rheumatoid arthritis in children. *Russ Vestn Perinatol Pediatr Russ Bull Perinatol Pediatr*. 2018; 63: 59 – 63. doi: 10.21508/1027-4065-2018-63-3-59-63.
73. Солдатов Е.Ю. и др. Распространенность герпесвирусной инфекции у больных с различными формами и вариантами ювенильного артрита // *Лечащий врач*. – 2017. – N. 6. – С. 31 – 31.
74. Banko A, Cirkovic A, Jeremic I, et al. Uncovering the Role of Epstein-Barr Virus Infection Markers for Remission in Rheumatoid Arthritis. *Biomedicine*. 2023; 11: 2375. doi: 10.3390/biomedicine11092375.
75. 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.
76. Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, et al. Textbook of pediatric rheumatology. 8th ed. Philadelphia: Elsevier, Inc 2020.
77. Liu Z, Zhang P, Tang S, et al. Urine real-time polymerase chain reaction detection for children virus pneumonia with acute human cytomegalovirus infection. *BMC Infect Dis*. 2014; 14: 245. doi: 10.1186/1471-2334-14-245.
78. 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.
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. 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.
81. 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.
82. Eisenstein EM, Wolf DG. Cytomegalovirus infection in pediatric rheumatic diseases: a review. *Pediatr Rheumatol*. 2010; 8: 17. doi: 10.1186/1546-0096-8-17.
83. Hanson V, Kornreich HK, Drexler E, et al. Some Immunologic Considerations in Focal Scleroderma and Progressive Systemic Sclerosis in Children. *Pediatr Res*. 1974; 8: 806-9. doi: 10.1203/00006450-197409000-00006.
84. 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.
85. 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.
86. 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.
87. 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.
88. McAuley JB. Toxoplasmosis in Children: *Pediatr Infect Dis J*. 2008; 27: 161-2. doi: 10.1097/INF.0b013e3181658abb.
89. Villard O, Cimon B, L'Ollivier C, et al. Serological diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2016; 84: 22 – 33. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2015.09.009.
90. Dong W, Zhong Q, Gu Y-L, et al. Is *Toxoplasma gondii* infection a concern in individuals with rheumatic diseases? Evidence from a case-control study based on serological diagnosis. *Microb Pathog*. 2023; 182: 106257. doi: 10.1016/j.micpath.2023.106257.
91. Cascio A., Colomba C. Childhood Mediterranean visceral leishmaniasis // *Le Infezioni in Medicina*. – 2003. – T. 11. – N. 1. – C. 5 – 10.
92. Moltó A, Mateo L, Lloveras N, et al. Visceral leishmaniasis and macrophagic activation syndrome in a patient with rheumatoid arthritis under treatment with adalimumab. *Joint Bone Spine*. 2010; 77: 271-3. doi: 10.1016/j.jbspin.2010.01.011.
93. Kurizky PS, Marianelli FF, Cesetti MV, et al. A comprehensive systematic review of leishmaniasis in patients undergoing drug-induced immunosuppression for the treatment of dermatological, rheumatological and gastroenterological diseases. *Rev Inst Med Trop S o Paulo*. 2020; 62: e28. doi: 10.1590/s1678-9946202062028.
94. 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.
95. 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.
96. 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.
97. Reust CE. Evaluation of primary immunodeficiency disease in children. *Am Fam Physician*. 2013; 87: 773-8.
98. Key recommendations. WHO Recommendations on the Diagnosis of HIV Infection in Infants and Children. World Health Organization 2010.

99. Robinson JL, Lee BE, Kothapalli S, et al. Use of Throat Swab or Saliva Specimens for Detection of Respiratory Viruses in Children. *Clin Infect Dis*. 2008; 46: e61-4. doi: 10.1086/529386
100. Hurd A, Beukelman T. Infectious Complications in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2013; 15: 327. doi: 10.1007/s11926-013-0327-1.
101. 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.
102. 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.
103. 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.
104. Howell MD, Davis AM. Management of Sepsis and Septic Shock. 2017; 2.
105. Ören H, Çingiz 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.
106. Foster BJ, Duffy CM, Sharma AK. Systemic juvenile rheumatoid arthritis complicated by two different renal lesions. *Pediatr Nephrol*. 1998; 12: 113-6. doi: 10.1007/s004670050416.
107. Del Giudice E, Marcellino A, Hoxha S, et al. Proteinuria and hematuria as early signs of renal involvement in juvenile idiopathic arthritis. *Front Pediatr*. 2024; 12: 1395961. doi: 10.3389/fped.2024.1395961.
108. 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.
109. 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.
110. Ferrara G, Pastore S, Sancin L, et al. Fecal Calprotectin to Detect Inflammatory Bowel Disease in Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Rheumatol*. 2018; 45: 1418-21. doi: 10.3899/jrheum.171200.
111. Koca B, Sahin S, Adrovic A, et al. Cardiac involvement in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int*. 2017; 37: 137-42. doi: 10.1007/s00296-016-3534-z.
112. Binstadt BA, Levine JC, Nigrovic PA, et al. Coronary Artery Dilation Among Patients Presenting With Systemic-Onset Juvenile Idiopathic Arthritis. *Pediatrics*. 2005; 116: e89 – 93. doi: 10.1542/peds.2004-2190.
113. Boylan M. Should ultrasound be used routinely in the diagnosis of rheumatoid arthritis? *Ir J Med Sci* 1971 -. 2020; 189: 735-48. doi: 10.1007/s11845-019-02096-3.
114. Okamoto N, Yokota S, Takei S, et al. Clinical practice guidance for juvenile idiopathic arthritis (JIA) 2018. *Mod Rheumatol*. 2019; 29: 41 – 59. doi: 10.1080/14397595.2018.1514724.
115. Basra HAS, Humphries PD. Juvenile idiopathic arthritis: what is the utility of ultrasound? *Br J Radiol*. 2017; 90: 20160920. doi: 10.1259/bjr.20160920.
116. Chauvin NA, Doria AS. Ultrasound imaging of synovial inflammation in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Radiol*. 2017; 47: 1160-70. doi: 10.1007/s00247-017-3934-6.
117. Malattia C, Rinaldi M, Martini A. The role of imaging in juvenile idiopathic arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018; 14: 681-94. doi: 10.1080/1744666X.2018.1496019.
118. Balassy C, Miller SF. CT in children's bones and joints: When, how and common findings. *Eur J Radiol*. 2013; 82: 1126-34. doi: 10.1016/j.ejrad.2011.12.007.

119. Munir S, Patil K, Miller E, et al. Juvenile Idiopathic Arthritis of the Axial Joints: A Systematic Review of the Diagnostic Accuracy and Predictive Value of Conventional MRI. *Am J Roentgenol*. 2014; 202: 199 – 210. doi: 10.2214/AJR.12.10475.
120. 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.
121. 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.
122. 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.
123. 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.
124. 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.
125. 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.
126. Бельмер С.В., Корниенко Е.А., Вольнец Г.В., Гурова М.М., Звягин А.А., Камалова А.А., Луппова Н.Е., Нижевич А.А., Новикова В.П., Печуров Д.В., Приворотский В.Ф., Сатаев В.У., Тяжева А.А., Файзуллина Р.А., Хавкин А.И. Диагностика и лечение хеликобактерной инфекции у детей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021; (9): 119 – 127. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-193-9-119-127>.
127. Бзарова Т.М., Щербаков П.Л., Алексеева Е.И., Чистякова Е.Г., and Валиева С.И.. «Лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей с юношеским артритом» Вопросы современной педиатрии, vol. 6, no. 4, 2007, pp. 17 – 22.
128. Pichler J, Ong C, Shah N, et al. Histopathological features of gastrointestinal mucosal biopsies in children with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Res*. 2016; 79: 895 – 901. doi: 10.1038/pr.2016.27.
129. Ashorn M, Verronen P, Ruuska T, et al. Upper endoscopic findings in children with active juvenile chronic arthritis. *Acta Paediatr*. 2003; 92: 558-61. doi: 10.1111/j.1651-2227.2003.tb02506.x.
130. Len C, Hilario MO, Kawakami E, et al. Gastroduodenal lesions in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Hepatogastroenterology*. 1999; 46: 991-6.
131. Weber P, Brune T, Ganzer G, et al. Gastrointestinal symptoms and permeability in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2003; 21: 657-62.
132. Листопадова А.П. и др. Этиологическая структура хронического гастрита у детей, больных ювенильным хроническим артритом //Актуальные проблемы медицины. – 2014. – Т. 28. – N. 24 (195). – С. 33 – 36.
133. Жолобова Е.С. и др. Воспалительные заболевания кишечника у пациентов с системным ювенильным артритом //Consilium Medicum. – 2023. – Т. 25. – N. 8. – С. 529 – 533.
134. Maller J, Fox E, Park KT, et al. Inflammatory Bowel Disease in Children With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Rheumatol*. 2021; 48: 567-74. doi: 10.3899/jrheum.200230.
135. Broekaert IJ, Klein A, Windschall D, et al. Development of Inflammatory Bowel Disease in Children With Juvenile Idiopathic Arthritis Treated With Biologics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2023; 76: 174-82. doi: 10.1097/MPG.0000000000003656.
136. Passo MH, Fitzgerald JF, Brandt KD. Arthritis associated with inflammatory bowel disease in children: Relationship of joint disease to activity and severity of bowel lesion. *Dig Dis Sci*. 1986; 31: 492-7. doi: 10.1007/BF01320313.

137. Biswas S. et al. IBD-Associated Arthritis Misdiagnosed as Juvenile Idiopathic Arthritis: A Case Report and Literature Review: 2091 //Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG. — 2018. — Т. 113. — С. S1188 — S1189.
138. MartínPedrazL , Galindo Zavala R, Blasco Alonso J, et al. Crohn's disease in a patient with systemic onset juvenile idiopathic arthritis. Association or associated side effect of treatment? Reumatol Clínica Engl Ed. 2022; 18: 557-9. doi: 10.1016/j.reumae.2021.06.004.
139. De Cock D, Hyrich K. Malignancy and rheumatoid arthritis: Epidemiology, risk factors and management. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2018; 32: 869-86. doi: 10.1016/j.berh.2019.03.011.
140. Lobo L, Antunes D. Chest CT in infants and children. Eur J Radiol. 2013; 82: 1108-17. doi: 10.1016/j.ejrad.2011.12.006.
141. Quezada A, Ramos S, Garcia M, et al. Lung involvement in rheumatologic diseases in children. Allergol Immunopathol (Madr). 2012; 40: 88 — 91. doi: 10.1016/j.aller.2011.02.009.
142. Brix N, Rosth j S, Glerup M, et al. Identifying acute lymphoblastic leukemia mimicking juvenile idiopathic arthritis in children. PLOS ONE. 2020; 15: e0237530. doi: 10.1371/journal.pone.0237530.
143. 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.
144. Nikishina I, Kolkhidova Z, Blank L, et al. AB1260 Significance of whole-body MRI in children with rheumatic diseases. Ann Rheum Dis. 2022; 81: 1739.3 — 1740. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-eular.4671.
145. Eutsler EP, Khanna G. Whole-body magnetic resonance imaging in children: technique and clinical applications. Pediatr Radiol. 2016; 46: 858-72. doi: 10.1007/s00247-016-3586-y.
146. Æwik³aJB . New imaging techniques in reumatology: MRI, scintigraphy and PET. Pol J Radiol. 2013; 78: 48 — 56. doi: 10.12659/PJR.889138.
147. 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.
148. Alias A, Rodriguez EJ, Bateman HE, et al. Rheumatology and oncology: an updated review of rheumatic manifestations of malignancy and anti-neoplastictherapy. Bull NYU Hosp Jt Dis. 2012; 70: 109-14.
149. 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.
150. Grebenyuk V. et al. Fever of unknown origin: case reports from routine clinical practice and a review //Klinicka Mikrobiologie a Infekcni Lekarstvi. — 2021. — Т. 27. — N. 4. — С. 148 — 157.
151. Захарова И.Н., Османов И.М., Творогова Т.М., Горяйнова А.Н., Дмитриева Ю.А., Воробьева А.С., Коройд 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.
152. 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.
153. Colamussi P, Prandini N, Cittanti C, et al. Scintigraphy in rheumatic diseases. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2004; 18: 909-26. doi: 10.1016/j.berh.2004.07.003.
154. Zucker EJ, Lee EY, Restrepo R, et al. Hip disorders in children. AJR Am J Roentgenol. 2013; 201: W776 — 796. doi: 10.2214/AJR.13.10623.
155. 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.

156. 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.
157. 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.
158. Bovid KM, Moore MD. Juvenile Idiopathic Arthritis for the Pediatric Orthopedic Surgeon. *Orthop Clin North Am.* 2019; 50: 471-88. doi: 10.1016/j.ocl.2019.06.003.
159. Clarke SLN, Sen ES, Ramanan AV. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Pediatr Rheumatol.* 2016; 14: 27. doi: 10.1186/s12969-016-0088-2.
160. Garbrecht JL, Powell ZR, McClard CK, et al. Frosted branch angiitis in a patient with systemic juvenile idiopathic arthritis: a case report. *BMC Ophthalmol.* 2024; 24: 106. doi: 10.1186/s12886-024-03373-1.
161. Radwan Oczko M, Duće – Ilnicka , Richards P, et al. Rheumatoid arthritis patients' oral health and disease activity. *Int J Rheum Dis.* 2019; 22: 1538-43. doi: 10.1111/1756-185X.13590.
162. Lvovich S, Goldsmith DP. Neurological Complications of Rheumatic Disease. *Semin Pediatr Neurol.* 2017; 24: 54-9. doi: 10.1016/j.spen.2016.12.007.
163. Shiari R. Neurologic manifestations of childhood rheumatic diseases. *Iran J Child Neurol.* 2012; 6: 1 – 7.
164. Ben-Chetrit E, Gattorno M, Gul A, et al. Consensus proposal for taxonomy and definition of the autoinflammatory diseases (AIDs): a Delphi study. *Ann Rheum Dis.* 2018; 77: 1558-65. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212515.
165. 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.
166. RöherK , Trieschmann U, Leister N. AnästhesieundAnalgesiedierungfür diagnostische Eingriffe bei Kindern. *AINS – An sthesiol · Intensivmed · Notfallmedizin · Schmerzther.* 2023; 58: 409-20. doi: 10.1055/a-1925-7009.
167. 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.
168. Hynes L, Saetes S, McGuire B, et al. Child and Family Adaptation to Juvenile Idiopathic Arthritis-A Systematic Review of the Role of Resilience Resources and Mechanisms. *Front Psychol.* 2019; 10: 2445. doi: 10.3389/fpsyg.2019.02445.
169. 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.
170. Chyzheuskaya I. et al. THU0508 Psychological features of children with rheumatic diseases. – 2017.
171. LeBovidge JS. Psychological Adjustment of Children and Adolescents WithChronic Arthritis: A Meta-analytic Review. *J Pediatr Psychol.* 2003; 28: 29 – 39. doi: 10.1093/jpepsy/28.1.29.
172. Ferro MA, Boyle MH. Self-concept among youth with a chronic illness: A meta-analytic review. *Health Psychol.* 2013; 32: 839-48. doi: 10.1037/a0031861.
173. Cousino MK, Hazen RA. Parenting Stress Among Caregivers of Children With Chronic Illness: A Systematic Review. *J Pediatr Psychol.* 2013; 38: 809-28. doi: 10.1093/jpepsy/jst049.
174. Knafl K, Leeman J, Havill NL, et al. The Contribution of Parent and Family Variables to the Well-Being of Youth With Arthritis. *J Fam Nurs.* 2015; 21: 579 – 616. doi: 10.1177/1074840715601475.

175. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol.* 1992; 19: 424-30.
176. Martini A, Ravelli A, Avcin T, et al. Toward New Classification Criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis: First Steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus. *J Rheumatol.* 2019; 46: 190-7. doi: 10.3899/jrheum.180168.
177. Ravelli A, Dav 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.
178. 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.
179. 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.
180. 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.
181. Avèin 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.
182. 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.
183. Yokoyama T, Shimizu M, Ikeno I, et al. [Case of systemic-onset juvenile idiopathic arthritis complicated with sepsis --usefulness of cytokine profile for the differentiation between macrophage activation syndrome and sepsis]. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi.* 2011; 34: 105-11. doi: 10.2177/jsci.34.105.
184. 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.
185. Rajagopal R, Thachil J, Monagle P. Disseminated intravascular coagulation in paediatrics. *Arch Dis Child.* 2017; 102: 187-93. doi: 10.1136/archdischild-2016-311053.
186. 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.
187. 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.
188. 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.
189. Valade S, Azoulay E, Galicier L, et al. Coagulation Disorders and Bleedings in Critically Ill Patients With Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Medicine (Baltimore).* 2015; 94: e1692. doi: 10.1097/MD.0000000000001692.
190. Li Z, Xiao J, Song H, et al. Evaluation of coagulation disorders by thromboelastography in children with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2019; 28: 181-8. doi: 10.1177/0961203318819137.

191. SepúlvedaMP , 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.
192. 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.
193. 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.
194. Abolghasemi H, Shahverdi E, Niknam R, et al. Macrophage Activation Syndrome as the First Presentation of Juvenile Idiopathic Arthritis. *IJBC.* 2017; 9: 93-6.
195. 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.
196. 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.
197. Eloseily 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.
198. Long S. S., Pickering L. K., Prober C. G. *Principles and practice of pediatric infectious diseases.* – 2023.
199. 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.
200. 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.
201. 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.
202. 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.
203. 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.
204. Nowalk A, Green M. Epstein-Barr Virus. *Microbiol Spectr.* 2016; 4: 4.3.47. doi: 10.1128/microbiolspec.DMIH2-0011-2015.
205. 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.
206. 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.
207. LukjanoviēaK , Šlēziðal , DāvidsoneZ , et al. Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Secondary Macrophage Activation Syndrome in Latvia from 2009 to 2020: A Nationwide Retrospective Study. *Medicina (Mex).* 2023; 59: 798. doi: 10.3390/medicina59040798.
208. Nadimpalli S, Foca M, Satwani P, et al. Diagnostic yield of bronchoalveolar lavage in immunocompromised children with malignant and non-malignant disorders: BAL in Immunocompromised Children. *Pediatr Pulmonol.* 2017; 52: 820-6. doi: 10.1002/ppul.23644.

209. Ers. Bronchoalveolar lavage in children. *Eur Respir J.* 2000; 15: 217-31. doi: 10.1183/09031936.00.15121700.
210. 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/pedinf.12685.
211. 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.
212. Özkoç S, BayramDeliBaş 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.
213. 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.
214. 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.
215. 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.
216. 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. doi: 10.4103/jpcc.jpcc_64_21.
217. 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.
218. 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.
219. 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.
220. Schüller M, Mackù M, Fráđová 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.
221. Saper V. E. et al. Emergent high fatality lung disease in systemic juvenile arthritis //Annals of the rheumatic diseases. – 2019. – T. 78. – N. 12. – C. 1722 – 1731.
222. Rayment JH, Narang I. Pulmonary Aspergillosis in a Previously Healthy 13-Year-Old Boy. *Can Respir J.* 2016; 2016: 4575942. doi: 10.1155/2016/4575942.
223. de Mol M, de Jongste JC, van Westreenen M, et al. Diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in children with bronchoalveolar lavage galactomannan: BAL Galactomannan Aspergillosis Children. *Pediatr Pulmonol.* 2013; 48: 789-96. doi: 10.1002/ppul.22670.
224. 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.
225. Fitzgerald NE, MacClain KL. Imaging characteristics of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Radiol.* 2003; 33: 392 – 401. doi: 10.1007/s00247-003-0894-9.
226. 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.
227. Chinnici A, Beneforti L, Pegoraro F, et al. Approaching hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Front Immunol.* 2023; 14: 1210041. doi: 10.3389/fimmu.2023.1210041.

228. 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.
229. 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.
230. 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.
231. 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.
232. 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.
233. 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.
234. García – Domínguez M. et al. Atypical eye manifestation in macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis // *Alergia, Asma e Inmunología Pediátrica*. – 2020. – T. 29. – N. 2. – C. 66 – 70.
235. Ravelli A, Minoia F, Davis S, et al. 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75: 481-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208982.
236. Криулин И.А., Алексеева Е.И., Шилькрот И.Ю., Дворяковская Т.М. Вторичный гемофагоцитарный синдром: прогностическая модель и ранние маркеры развития у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом. Результаты когортного ретроспективного исследования. *Вопросы практической педиатрии.* 2022; 17(6): 17 – 24. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-6-17-24.
237. Onel K, Rumsey DG, Shenoi S. Juvenile Idiopathic Arthritis Treatment Updates. *Rheum Dis Clin N° Am.* 2021; 47: 545-63. doi: 10.1016/j.rdc.2021.07.009.
238. Pan S, Yu H, Surti A, et al. Pharmacodynamics of rituximab on B lymphocytes in paediatric patients with autoimmune diseases. *Br J Clin Pharmacol.* 2019; 85: 1790-7. doi: 10.1111/bcp.13970.
239. McAtee CL, Lubega J, Underbrink K, et al. Association of Rituximab Use With Adverse Events in Children, Adolescents, and Young Adults. *JAMA Netw Open.* 2021; 4: e2036321. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.36321.
240. Smolewska E, Cebula B, Brózik H, et al. Relationship between impaired apoptosis of lymphocytes and distribution of dendritic cells in peripheral blood and synovial fluid of children with juvenile idiopathic arthritis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2008; 56: 283-9. doi: 10.1007/s00005-008-0030-5.
241. 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.
242. 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.
243. 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.
244. 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 Clin. 2020; 38: 111-8. doi: 10.1016/j.eimc.2019.05.005.

245. 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.

246. Daelemans, Siel & Peeters, Linde & Wachter, Elke & Malfroot, Anne. (2019). Challenges in Diagnosing Mycobacterial Infections in Children.. 21. 194 – 199.

247. 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.

248. 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.

249. 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.

250. 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.

251. 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.

252. Restrepo-Gualteros SM, Gutierrez MJ, Villamil-Osorio M, et al. Challenges and Clinical Implications of the Diagnosis of Cytomegalovirus Lung Infection in Children. Curr Infect Dis Rep. 2019; 21: 24. doi: 10.1007/s11908-019-0681-x.

253. Lyu J, Deng Q, Li R, et al. Pneumonia Caused by Coinfection with Cytomegalovirus and *Pneumocystis jirovecii* in an HIV-Negative Infant Diagnosed by Metagenomic Next-Generation Sequencing. Infect Drug Resist. 2022; Volume 15: 3417-25. doi: 10.2147/IDR.S364241.

254. 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.

255. Tragiannidis A, Kyriakidis I, Zündorfl , 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.

256. Lazzerini PE, Capecchi PL, Guideri F, et al. Comparison of Frequency of Complex Ventricular Arrhythmias in Patients With Positive Versus Negative Anti-Ro/SSA and Connective Tissue Disease. Am J Cardiol. 2007; 100: 1029-34. doi: 10.1016/j.amjcard.2007.04.048.

257. Caforio ALP, Adler Y, Agostini C, et al. Diagnosis and management of myocardial involvement in systemic immune-mediated diseases: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Disease. Eur Heart J. 2017; 38: 2649-62. doi: 10.1093/eurheartj/ehx321.

258. 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.

259. AkçaÜK , SökmenO , BölekEÇ , et al. A case report of intracranial hypertension and aseptic meningitis: anti-tumor necrosis factor associated or juvenile idiopathic arthritis related. Turk J Pediatr. 2021; 63: 522-6. doi: 10.24953/turkjped.2021.03.022.

260. Zhang P, Li X, Li Y, et al. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome secondary to systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: A case report and review of the literature. Biomed Rep.

2015; 3: 55-8. doi: 10.3892/br.2014.380.

261. Koenig MK, Perez M, Rothenberg S, et al. Juvenile Onset Central Nervous System Folate Deficiency and Rheumatoid Arthritis. *J Child Neurol*. 2008; 23: 106-7. doi: 10.1177/0883073807307986

262. Coşkun AN, Günbey C, Göçmen R, et al. Concurrence of juvenile idiopathic arthritis and primary demyelinating disease in a young child. *Mult Scler Relat Disord*. 2019; 27: 20-2. doi: 10.1016/j.msard.2018.10.002.

263. Lourenço DMR, Buscatti IM, Lourenço B, et al. Neurite óptica em paciente com artrite idiopática juvenil. *Rev Bras Reumatol*. 2014; 54: 486-9. doi: 10.1016/j.rbr.2014.01.011.

264. Weng Y, Yi C, Liang H, et al. The Brain Structural-Functional Vulnerability in Drug-Naive Children With Juvenile Idiopathic Arthritis: Insights From the Hippocampus. *Front Hum Neurosci*. 2022; 16: 833602. doi: 10.3389/fnhum.2022.833602.

265. Cao Z-Y, Wang N, Jia J-T, et al. Abnormal topological organization in systemic lupus erythematosus: a resting-state functional magnetic resonance imaging analysis. *Brain Imaging Behav*. 2021; 15: 14 – 24. doi: 10.1007/s11682-019-00228-y.

266. Mavrogeni S, Koutsogeorgopoulou L, Dimitroulas T, et al. Combined Brain/Heart Magnetic Resonance Imaging in Systemic Lupus Erythematosus. *Curr Cardiol Rev*. 2020; 16: 178-86. doi: 10.2174/1573403X15666190801122105

267. Goh YP, Naidoo P, Ngian G-S. Imaging of systemic lupus erythematosus. Part II: Gastrointestinal, renal, and musculoskeletal manifestations. *Clin Radiol*. 2013; 68: 192 – 202. doi: 10.1016/j.crad.2012.06.109.

268. Fotis L, Baszis KW, French AR, et al. Mesenteric vasculitis in children with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2016; 35: 785-93. doi: 10.1007/s10067-015-2892-3

269. Lalani TA, Kanne JP, Hatfield GA, et al. Imaging Findings in Systemic Lupus Erythematosus. *RadioGraphics*. 2004; 24: 1069-86. doi: 10.1148/rg.244985082.

270. Zajackowska M, Papierkowski A, Szczepanowska A, et al. [Influence of glucocorticoid steroid therapy on gastric and duodenal mucosa and *Helicobacter pylori* infection in children with nephrotic syndrome]. *Pol Merkurius Lek*. 2001; 10: 165-7.

271. Wobma H, Bachrach R, Farrell J, et al. Development of a Screening Algorithm for Lung Disease in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *ACR Open Rheumatol*. 2023; 5: 556-62. doi: 10.1002/acr2.11600.

272. 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.

273. 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.

274. Harari S, Paciocco G, Aramu S. Ear and nose involvement in systemic diseases. *Monaldi Arch Chest Dis Arch Monaldi Mal Torace*. 2000; 55: 466-70.

275. Stoustrup P, Resnick CM, Abramowicz S, et al. Management of Orofacial Manifestations of Juvenile Idiopathic Arthritis: Interdisciplinary Consensus-Based Recommendations. *Arthritis Rheumatol*. 2023; 75: 4 – 14. doi: 10.1002/art.42338.

276. Walton AG, Welbury RR, Thomason JM, et al. Oral health and juvenile idiopathic arthritis: a review. *Rheumatology*. 2000; 39: 550-5. doi: 10.1093/rheumatology/39.5.550.

277. Whittle, Vanessa & Gane, J & Cheetham, T. (2017). G169(P) Management of steroid induced diabetes in children: A national perspective. *Archives of Disease in Childhood*. 102. A69.1-A69. doi: 10.1136/archdischild-2017-313087.168.

278. Fc A. The Portuguese Society of Rheumatology position paper on the use of biosimilars – 2017 update. 2017.
279. Atzeni F, Sebastiani M, Ricci C, et al. Position paper of Italian rheumatologists on the use of biosimilar drugs.
280. Abad HernándezMÁ , 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.
281. Huizinga TWJ, Torii Y, Muniz R. Adalimumab Biosimilars in the Treatment of Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review of the Evidence for Biosimilarity. *Rheumatol Ther.* 2021; 8: 41 – 61. doi: 10.1007/s40744-020-00259-8.
282. 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.
283. Litalien C., Jacqz-Aigrain E. Risks and benefits of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in children //Paediatric drugs. – 2001. – T. 3. – N. 11. – C. 817 – 858.
284. Hollingworth P. The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in paediatric rheumatic diseases //Rheumatology. – 1993. – T. 32. – N. 1. – C. 73 – 77.
285. 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.
286. Gupta P, Sachdev HP. Safety of oral use of nimesulide in children: systematic review of randomized controlled trials. *Indian Pediatr.* 2003 Jun; 40(6): 518-31. PMID: 12824661.
287. Todd PA, Sorkin EM. Diclofenac Sodium: A Reappraisal of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Efficacy. *Drugs.* 1988; 35: 244-85. doi: 10.2165/00003495-198835030-00004.
288. Standing J. F. Diclofenac for acute pain in children: Pharmacokinetics and safety. – University of London, University College London (United Kingdom), 2007.
289. Иосифовна А.Е., С.И. В. Оценка эффективности, переносимости и безопасности нимесулида у детей с ювенильным артритом. *Вопросы Современной Педиатрии.* 2007; 6: 76 – 80.
290. 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.
291. Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, et al. 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. *Arthritis Care Res.* 2013; 65: 1551-63. doi: 10.1002/acr.22087.
292. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res.* 2011; 63: 465-82. doi: 10.1002/acr.20460.
293. Adiguzel Dundar H, Acari C, Turkucar S, et al. Treatment of systemic JIA: When do we need a biologic? Real world data of a single center. *Mod Rheumatol.* 2021; 31: 684-90. doi: 10.1080/14397595.2020.1761079.
294. Hinze CH, Foell D, Kessel C. Treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2023; 19: 778-89. doi: 10.1038/s41584-023-01042-z.
295. Vannucci G, Cantarini L, Giani T, et al. Glucocorticoids in the Management of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Pediatr Drugs.* 2013; 15: 343-9. doi: 10.1007/s40272-013-0038-0.

296. Grevich S, Shenoi S. Update on the management of systemic juvenile idiopathic arthritis and role of IL-1 and IL-6 inhibition. *Adolesc Health Med Ther*. 2017; 8: 125-35. doi: 10.2147/AHMT.S109495.
297. Jones AP, Clayton D, Nkhoma G, et al. Different corticosteroid induction regimens in children and young people with juvenile idiopathic arthritis: the SIRJIA mixed-methods feasibility study. *Health Technol Assess*. 2020; 24: 1 – 152. doi: 10.3310/hta24360.
298. <https://neo.barnlakarforeningen.se/wp-content/uploads/sites/11/2015/05/Medical-treatment-of-juvenile-idiopathic-arthritis.pdf> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15252213/>.
299. Rubin S, Ohana O, Goldberg O, et al. The efficacy and safety of intra-articular injection of triamcinolone acetonide versus triamcinolone hexacetonide for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol*. 2022; 20: 5. doi: 10.1186/s12969-022-00666-x.
300. Zulian F. Triamcinolone acetonide and hexacetonide intra-articular treatment of symmetrical joints in juvenile idiopathic arthritis: a double-blind trial. *Rheumatology*. 2004; 43: 1288-91. doi: 10.1093/rheumatology/keh313.
301. Hetland ML, Stengaard-Pedersen K, Junker P, et al. Combination treatment with methotrexate, cyclosporine, and intraarticular betamethasone compared with methotrexate and intraarticular betamethasone in early active rheumatoid arthritis: An investigator-initiated, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2006; 54: 1401-9. doi: 10.1002/art.21796.
302. Scherer J, Rainsford KD, Kean CA, et al. Pharmacology of intra-articular triamcinolone. *Inflammopharmacology*. 2014; 22: 201-17. doi: 10.1007/s10787-014-0205-0.
303. Zulian F, Martini G, Gobber D, et al. Comparison of intra-articular triamcinolone hexacetonide and triamcinolone acetonide in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Oxf Engl*. 2003; 42: 1254-9. doi: 10.1093/rheumatology/keg358.
304. Textbook of Pediatric Rheumatology. Elsevier 2016.
305. Ferrara G, Mastrangelo G, Barone P, et al. Methotrexate in juvenile idiopathic arthritis: advice and recommendations from the MARAJIA expert consensus meeting. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2018; 16: 46. doi: 10.1186/s12969-018-0255-8.
306. Ruperto N, Murray KJ, Gerloni V, et al. A randomized trial of parenteral methotrexate comparing an intermediate dose with a higher dose in children with juvenile idiopathic arthritis who failed to respond to standard doses of methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2004; 50: 2191-201. doi: 10.1002/art.20288.
307. Giannini EH, Brewer EJ, Kuzmina N, et al. Methotrexate in Resistant Juvenile Rheumatoid Arthritis: Results of the U.S.A.-U.S.S.R. Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nº Engl J Med*. 1992; 326: 1043-9. doi: 10.1056/NEJM199204163261602.
308. Ravelli A., Migliavacca, D., Viola, S., Ruperto, N., Pistorio, A., & Martini, A. (1999). Efficacy of folinic acid in reducing methotrexate toxicity in juvenile idiopathic arthritis. *Clinical and experimental rheumatology*, 17, 625 – 627.
309. LRI Children's Hospital Paediatric Rheumatology Methotrexate therapy/ url [https://secure.library.leicestershospitals.nhs.uk/PAGL/Shared%20Documents/Methotrexate%20Therapy%20in%](https://secure.library.leicestershospitals.nhs.uk/PAGL/Shared%20Documents/Methotrexate%20Therapy%20in%20JIA.pdf)
310. Niehues T, Lankisch P. Recommendations for the Use of Methotrexate in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Pediatr Drugs*. 2006; 8: 347-56. doi: 10.2165/00148581-200608060-00003.
311. Calvo I, Antón J, López Robledillo JC, et al. Recomendaciones para el uso de metotrexato en pacientes con artritis idiopática juvenil. *An Pediatría*. 2016; 84: 177.e1 – 177.e8. doi: 10.1016/j.anpedi.2015.05.005.
312. Foeldvari I, Wierk A. Effectiveness of leflunomide in patients with juvenile idiopathic arthritis in clinical practice. *J Rheumatol*. 2010; 37: 1763-7. doi: 10.3899/jrheum.090874.

313. Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis. *Arthritis Care Res.* 2019; 71: 717-34. doi: 10.1002/acr.23870.
314. Harris JG, Kessler EA, Verbsky JW. Update on the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2013; 13: 337-46. doi: 10.1007/s11882-013-0351-2.
315. Kimura Y, Beukelman T, Morgan-DeWitt E, et al. Results from the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Systemic JIA Consensus Treatment Plans Pilot Study. ACR Meeting Abstracts. San Francisco, CA 2015.
316. Nigrovic PA. Review: is there a window of opportunity for treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis? *Arthritis Rheumatol* Hoboken NJ. 2014; 66: 1405-13. doi: 10.1002/art.38615.
317. Ravelli A, Consolaro A, Horneff G, et al. Treating juvenile idiopathic arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2018; 77: 819-28. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213030.
318. Tarp S, Amarilyo G, Foeldvari I, et al. Efficacy and safety of biological agents for systemic juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Rheumatol Oxf Engl.* 2016; 55: 669-79. doi: 10.1093/rheumatology/kev382.
319. Yokota S, Itoh Y, Morio T, et al. Tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis in a real-world clinical setting: results from 1 year of postmarketing surveillance follow-up of 417 patients in Japan. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75: 1654-60. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207818.
320. Ruperto N, Brunner HI, Ramanan AV, et al. Subcutaneous dosing regimens of tocilizumab in children with systemic or polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology.* 2021; 60: 4568-80. doi: 10.1093/rheumatology/keab047.
321. Arthur VL, Shuldiner E, Remmers EF, et al. IL1RN Variation Influences Both Disease Susceptibility and Response to Recombinant Human Interleukin-1 Receptor Antagonist Therapy in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheumatol* Hoboken NJ. 2018; 70: 1319-30. doi: 10.1002/art.40498.
322. Grom AA, Ilowite NT, Pascual V, et al. Rate and Clinical Presentation of Macrophage Activation Syndrome in Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Treated With Canakinumab. *Arthritis Rheumatol* Hoboken NJ. 2016; 68: 218-28. doi: 10.1002/art.39407.
323. Nishimura K, Hara R, Umebayashi H, et al. Efficacy and safety of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis: 48-week results from an open-label phase III study in Japanese patients. *Mod Rheumatol.* 2021; 31: 226-34. doi: 10.1080/14397595.2020.1783163.
324. Mejri M, Theodoropoulou K, Hofer M, et al. Interleukin-1 Blockade in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Pediatr Drugs.* 2020; 22: 251-62. doi: 10.1007/s40272-020-00392-5.
325. Swart JF, Barug D, Möhlmann M, et al. The efficacy and safety of interleukin-1-receptor antagonist anakinra in the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opin Biol Ther.* 2010; 10: 1743-52. doi: 10.1517/14712598.2010.532785.
326. Wallace CA, Giannini EH, Huang B, et al. American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res.* 2011; 63: 929-36. doi: 10.1002/acr.20497.
327. Alexeeva EI, Valieva SI, Bzarova TM, et al. Efficacy and safety of repeat courses of rituximab treatment in patients with severe refractory juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol.* 2011; 30: 1163-72. doi: 10.1007/s10067-011-1720-7.
328. Feito JG, Pereda CA. Rituximab therapy produced rapid and sustained clinical improvement in a patient with systemic onset juvenile idiopathic arthritis refractory to TNF alpha antagonists. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis.* 2009; 15: 363-5. doi: 10.1097/RHU.0b013e3181ba3c6f.

329. Kaegi C, Wuest B, Schreiner J, et al. Systematic Review of Safety and Efficacy of Rituximab in Treating Immune-Mediated Disorders. *Front Immunol.* 2019; 10: 1990. doi: 10.3389/fimmu.2019.01990.
330. Kearsley-Fleet L, Sampath S, McCann LJ, et al. Use and effectiveness of rituximab in children and young people with juvenile idiopathic arthritis in a cohort study in the United Kingdom. *Rheumatol Oxf Engl.* 2019; 58: 331-5. doi: 10.1093/rheumatology/key306.
331. Narváez J, Díaz — Torné C, Juanola X, et al. Rituximab therapy for refractory systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68: 607-8. doi: 10.1136/ard.2008.092106.
332. Алексеева Е.И. и др. Эффективность и безопасность длительного применения ритуксимаба у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом // Вопросы современной педиатрии. — 2013. — Т. 12. — № 2. — С. 89 — 100.
333. Brunner HI, Ruperto N, Tzaribachev N, et al. Subcutaneous golimumab for children with active polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results of a multicentre, double-blind, randomised-withdrawal trial. *Ann Rheum Dis.* 2018; 77: 21-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210456.
334. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. *N Engl J Med.* 2000; 342: 763-9. doi: 10.1056/NEJM200003163421103.
335. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, et al. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2008; 359: 810-20. doi: 10.1056/NEJMoa0706290.
336. Otten MH, Anink J, Spronk S, et al. Efficacy of biological agents in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review using indirect comparisons. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72: 1806-12. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201991.
337. PRO-KIND SJIA project collaborators, Hinze CH, Holzinger D, et al. Practice and consensus-based strategies in diagnosing and managing systemic juvenile idiopathic arthritis in Germany. *Pediatr Rheumatol.* 2018; 16: 7. doi: 10.1186/s12969-018-0224-2.
338. Strand V, Balsa A, Al-Saleh J, et al. Immunogenicity of Biologics in Chronic Inflammatory Diseases: A Systematic Review. *BioDrugs Clin Immunother Biopharm Gene Ther.* 2017; 31: 299 — 316. doi: 10.1007/s40259-017-0231-8.
339. Wang B, Zhang Y, Zhao Z, et al. Comparative efficacy and safety of different drugs in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis: A systematic review and network meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2024; 103: e38002. doi: 10.1097/MD.00000000000038002.
340. Tarp S, Amarilyo G, Foeldvari I, et al. Efficacy and safety of biological agents for systemic juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Rheumatology.* 2016; 55: 669-79. doi: 10.1093/rheumatology/kev382.
341. Diener C, Horneff G. Comparison of adverse events of biologicals for treatment of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *Expert Opin Drug Saf.* 2019; 18: 719-32. doi: 10.1080/14740338.2019.1632288.
342. Amarilyo G, Tarp S, Foeldvari I, et al. Biological agents in polyarticular juvenile idiopathic arthritis: A meta-analysis of randomized withdrawal trials. *Semin Arthritis Rheum.* 2016; 46: 312-8. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.07.001.
343. Okamoto N, Yokota S, Takei S, et al. Clinical practice guidance for juvenile idiopathic arthritis (JIA) 2018. *Mod Rheumatol.* 2019; 29: 41 — 59. doi: 10.1080/14397595.2018.1514724.
344. Prince FHM, Twilt M, Cate RT, et al. Long-term follow-up on effectiveness and safety of etanercept in juvenile idiopathic arthritis: the Dutch national register. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68: 635-41. doi: 10.1136/ard.2007.087411.
345. Emery P, Fleischmann RM, Moreland LW, et al. Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naïve patients with active rheumatoid arthritis: Twenty-four-week results of a phase III, multicenter, randomized,

- double-blind, placebo-controlled study of golimumab before methotrexate as first-line therapy for early-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009; 60: 2272-83. doi: 10.1002/art.24638.
346. Инструкция по применению лекарственного препарата Энбрел ЛП-0021220931121.
347. Инструкция по применению лекарственного препарата Этанерцепт ПСК ЛП-007057-310521.
348. Инструкция по применению лекарственного препарата Эрелзи ЛП-006650-141220.
349. Инструкция по применению лекарственного препарата Энбрел ЛСР-006652/09-050315 с Изменениями № 3.
350. Письмо ФАС от 22.12.2021 № ТН/109573/21 «О формировании документации на закупку лекарственных препаратов с МНН „Этанерцепт.“»
351. Bergman M, Patel P, Chen N, et al. Evaluation of Adherence and Persistence Differences Between Adalimumab Citrate-Free and Citrate Formulations for Patients with Immune-Mediated Diseases in the United States. *Rheumatol Ther.* 2021; 8: 109-18. doi: 10.1007/s40744-020-00256-x.
352. Yue X, Huang B, Hincapie AL, et al. Comparative effectiveness and persistence of TNFi and non-TNFi in juvenile idiopathic arthritis: a large paediatric rheumatology centre in the USA. *Rheumatology.* 2021; 60: 4063-73. doi: 10.1093/rheumatology/keaa877.
353. Галстян Л.А., Жолобова Е.С., Сучкова Д.В., Чебышева С.Н., Мелешкина А.В. Опыт эффективного долговременного применения адалимумаба в лечении пациента с ранним дебютом ювенильного идиопатического артрита и увеита // Педиатрия. Consilium Medicum. — 2020. — № 2. — С. 67 — 71. doi: 10.26442/26586630.2020.2.200233.
354. Fernandez JM, Madsen S, Kruse JM, et al. Classification and mitigation of negative injection experiences with biologic medications. *Dermatol Ther.* 2020; 33: e13240. doi: 10.1111/dth.13240.
355. Houlton S. Benefits and drawbacks of moving to biosimilar medicines. *Prescriber.* 2019; 30: 13-5. doi: 10.1002/psb.1773.
356. Ruperto N, Brunner HI, Synoverska O, et al. Tofacitinib in juvenile idiopathic arthritis: a double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 randomised trial. *The Lancet.* 2021; 398: 1984-96. doi: 10.1016/S0140-6736(21) 01255-1.
357. Huang Z, Lee PY, Yao X, et al. Tofacitinib Treatment of Refractory Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Pediatrics.* 2019; 143: e20182845. doi: 10.1542/peds.2018-2845.
358. Алексеева Е.И., Крехова Е.А., Кriuлин И.А., Кriuлина Т.Ю., Дворяковская Т.М., Исаева К.Б., Чистякова Е.Г., Чомахидзе А.М., Ломакина О.Л., Фетисова А.Н., Чибисова К.В., Цулукия И.Т., Шингарова М.Ш., Ботова М.С., Кондратьева Н.М., Кокина М.Ю., Румянцев М.А. Опыт применения ингибитора янус-киназ упадацитиниба у детей с ревматическими болезнями. Вопросы практической педиатрии. 2024; 19(2): 59 — 79. DOI: 10.20953/1817-7646-2024-2-59-79.
359. Nishimura K, Ishikawa T, Okamoto N, et al. Efficacy and safety of abatacept for systemic juvenile idiopathic arthritis: A systematic review. *Mod Rheumatol.* 2024; roae046. doi: 10.1093/mr/roae046.
360. Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, et al. Long-term safety and efficacy of abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010; 62: 1792-802. doi: 10.1002/art.27431.
361. Kuemmerle-Deschner J. Abatacept in difficult-to-treat juvenile idiopathic arthritis. *Biol Targets Ther.* 2009; 865. doi: 10.2147/BTT.S3355.
362. Lim LSH, Lokku A, Pullenayegum E, et al. Probability of Response in the First Sixteen Weeks After Starting Biologics: An Analysis of Juvenile Idiopathic Arthritis Biologics Trials. *Arthritis Care Res.* 2023; acr. 25003. doi: 10.1002/acr.25003.
363. Баранов А.А., Алексеева Е.И., editors. Ревматические болезни у детей. Москва: ПедиатрЪ 2016.
364. 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.

365. 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.

366. 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.

367. 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.

368. Криулин И.А., Алексеева Е.И., Шилькрот И.Ю., Дворяковская Т.М. Лечение вторичного гемофагоцитарного синдрома у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом. Результаты когортного ретроспективного исследования. *Вопросы практической педиатрии*. 2022; 17(5): 7 – 19. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-5-7-19.

369. Pelewicz K, Mićkiewicz P. Glucocorticoid Withdrawal-An Overview on When and How to Diagnose Adrenal Insufficiency in Clinical Practice. *Diagnostics*. 2021; 11: 728. doi: 10.3390/diagnostics11040728.

370. 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.

371. Кузьмина Н.И., Шох Б.П., Никишина И.П. Современный взгляд на системную глюкокортикостероидную терапию при ювенильном ревматоидном артрите // Научно-практическая ревматология. – 2000. – N. 2. – С. 56 – 62.

372. 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.

373. 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.

374. Sen E.S., Clarke S.L.N., Ramanan A.V. Macrophage activation syndrome // *The Indian Journal of Pediatrics*. – 2016. – T. 83. – N. 3. – С. 248 – 253.

375. 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

376. 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.

377. Kostik MM, Isupova EA, Belozerov 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.

378. 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.

379. Eloseily 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.

380. 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.

381. 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.

382. 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.

383. Gómez Conde Santa Yarelis, Carrión Mendoza Reynaldo, del Toro Ravelo Laydenis María, Chia Proenza Daniel. Síndrome de activación de macrófaga como complicación de la artritis idiopática juvenil sistémica. *Rev Cuba Reumatol* [Internet]. 2021 Ago [citado 2022 Ago 02]; 23(2): e209. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-59962021000200011&lng=es. Epub 01-Ago-2021.

384. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, et al. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int*. 2021; 100: S1 – 276. doi: 10.1016/j.kint.2021.05.021.

385. Alekseeva E, Denisova R, Valieva S, et al. PReS-FINAL-2041: Macrophage activation syndrome in the children with systemic juvenile idiopathic arthritis during the course of tocilizumab. *Pediatr Rheumatol*. 2013; 11: P54, 1546-0096-11-S2-P54. doi: 10.1186/1546-0096-11-S2-P54.

386. 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.

387. Kimberlin DW. Acyclovir Dosing in the Neonatal Period and Beyond. *J Pediatr Infect Dis Soc*. 2013; 2: 179-82. doi: 10.1093/jpids/pis138.

388. Widasmara 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.

389. 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.

390. Whitley RJ. Herpes simplex virus in children. *Curr Treat Options Neurol*. 2002; 4: 231-7. doi: 10.1007/s11940-002-0040-2.

391. Antiviral Drugs in Children and Adolescents. *Pediatr Infect Dis*. 2020; 1: 123-8. doi: 10.5005/jp-journals-10081-1221.

392. Adler SP, Marshall B. Cytomegalovirus Infections.; 11.

393. 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.

394. Shim GH. Treatment of congenital cytomegalovirus infection. *Clin Exp Pediatr*. 2023; 66: 384-94. doi: 10.3345/cep.2022.01032.

395. 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.

396. 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.

397. 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.

398. Andrews A, Hickling P. Thrombosis associated with antiphospholipid antibody in juvenile chronic arthritis. *Lupus*. 1997; 6: 556-7. doi: 10.1177/096120339700600616.

399. 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.
400. 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.
401. 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.
402. Yilmaz D., Ritchey A. K. Severe neutropenia in children: a single institutional experience // *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. – 2007. – Т. 29. – N. 8. – С. 513 – 518.
403. 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.
404. Segel, G.B., & Halterman, J.S. (2008). Neutropenia in pediatric practice. *Pediatrics in review*, 29(1), 12.
405. 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.
406. 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.
407. Vassilopoulos A, McCormick W, Lakhani A. Update in Hyperferritinemic Syndromes: Recognition and Management – A Scoping Review. *J Brown Hosp Med*. 2022; 1. doi: 10.56305/001c.37667.
408. Henter J-I, Horne A, AricóM, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007; 48: 124-31. doi: 10.1002/pbc.21039.
409. Малахов О.А. и др. Эндопротезирование тазобедренного сустава у подростков, больных ювенильным ревматоидным артритом // *Вестник травматологии и ортопедии им. НН Приорова*. – 2012. – N. 1. – С. 48 – 52.
410. Yamamoto EA, JørgensenTN. Relationships Between Vitamin D, Gut Microbiome, and Systemic Autoimmunity. *Front Immunol*. 2020; 10: 3141. doi: 10.3389/fimmu.2019.03141.
411. Takken T, Van Brussel M, Engelbert RHH, et al. Exercise therapy in juvenile idiopathic arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. Published Online First: 23 April 2008. doi: 10.1002/14651858.CD005954.pub2.
412. Hsieh L-F, Mao H-F, Lu C-C, et al. Rheumatologic Rehabilitation. *Braddom's Physical Medicine and Rehabilitation*. Elsevier 2021: 606 – 626. e1.
413. Luttosch F, Baerwald C. Rehabilitation in der Rheumatologie. *Internist*. 2010; 51: 1239-45. doi: 10.1007/s00108-010-2626-1.
414. 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.
415. Kuntze G, Nesbitt C, Whittaker JL, et al. Exercise Therapy in Juvenile Idiopathic Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2018;99:178-193.e1. doi:

416. Sarac DC, Bayraktar D, Ozer Kaya D, et al. The effects of inspiratory muscle training on cardiorespiratory functions in juvenile idiopathic arthritis: A randomized controlled trial. *Pediatr Pulmonol.* 2024; 59: 562-73. doi: 10.1002/ppul.26783.
417. Elnaggar RK, Elfakharany MS. Aqua-Plyometric Exercises-Induced Changes in Muscle Strength, Bone Mineral Properties, and Physical Fitness in Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis: A 12-Week, Randomized Controlled Trial. *Pediatr Exerc Sci.* 2023; 35: 198 – 205. doi: 10.1123/pes.2022-0044.
418. Azab AR, Kamel FH, Basha MA, et al. Impact of Clinical Pilates Exercise on Pain, Cardiorespiratory Fitness, Functional Ability, and Quality of Life in Children with Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis. *Int J Environ Res Public Health.* 2022; 19: 7793. doi: 10.3390/ijerph19137793.
419. Elnaggar RK, Mahmoud WS, Abdelbasset WK, et al. Low-energy laser therapy application on knee joints as an auxiliary treatment in patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis: a dual-arm randomized clinical trial. *Lasers Med Sci.* 2021; 37: 1737-46. doi: 10.1007/s10103-021-03427-6.
420. Elnaggar RK, Mahmoud WS, Moawd SA, et al. Impact of core stability exercises on bone mineralization and functional capacity in children with polyarticular juvenile idiopathic arthritis: a randomized clinical trial. *Clin Rheumatol.* 2021; 40: 245-53. doi: 10.1007/s10067-020-05219-9.
421. Tarakci E, Arman N, Tarakci D, et al. Leap Motion Controller-based training for upper extremity rehabilitation in children and adolescents with physical disabilities: A randomized controlled trial. *J Hand Ther.* 2020; 33: 220 – 228. e1. doi: 10.1016/j.jht.2019.03.012.
422. Eid MAM, Aly SM, El-Shamy SM. Effect of Electromyographic Biofeedback Training on Pain, Quadriceps Muscle Strength, and Functional Ability in Juvenile Rheumatoid Arthritis. *Am J Phys Med Rehabil.* 2016; 95: 921-30. doi: 10.1097/PHM.0000000000000524.
423. Elnaggar RK, Elshafey MA. Effects of Combined Resistive Underwater Exercises and Interferential Current Therapy in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis: A Randomized Controlled Trial. *Am J Phys Med Rehabil.* 2016; 95: 96 – 102. doi: 10.1097/PHM.0000000000000347.
424. Field T, Hernandez-Reif M, Seligmen S, et al. Juvenile Rheumatoid Arthritis: Benefits from Massage Therapy. *J Pediatr Psychol.* 1997; 22: 607-17. doi: 10.1093/jpepsy/22.5.607.
425. on behalf of PRINTO Egypt, El Miedany Y, El Gaafary M, et al. Shared decision-making aid for juvenile idiopathic arthritis: moving from informative patient education to interactive critical thinking. *Clin Rheumatol.* 2019; 38: 3217-25. doi: 10.1007/s10067-019-04687-y.
426. Mulligan K, Hirani SP, Harris S, et al. The Effects of a Web-Based Tool for Parents of Children With Juvenile Idiopathic Arthritis: Randomized Controlled Trial. *J Med Internet Res.* 2022; 24: e29787. doi: 10.2196/29787.
427. PérezRamírezN , Nahuelhual Cares P, San MartínPeñaililloP. Efectividad de la terapia Watsu en pacientes con artritis idiopática juvenil. Un ensayo clínico controlado paralelo, aleatorio y simple ciego. *Rev Chil Pediatr.* 2019; 90: 282. doi: 10.32641/rchped.v90i3.886.
428. Chausset A, Gominon A-L, Montmaneix N, et al. Why we need a process on breaking news of Juvenile Idiopathic Arthritis: a mixed methods study. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2016; 14: 31. doi: 10.1186/s12969-016-0092-6.
429. Scott C, Chan M, Slamang W, et al. Juvenile arthritis management in less resourced countries (JAMLess): consensus recommendations from the Cradle of Humankind. *Clin Rheumatol.* 2019; 38: 563-75. doi: 10.1007/s10067-018-4304-y.
430. 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.

431. 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.
432. 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
433. Alexeeva EI, Dvoryakovskaya TM, Denisova RV, et al. Immunization With a Pneumococcal Polysaccharide Vaccine in Children With Juvenile Idiopathic Arthritis Without Systemic Manifestations: a Prospective Study. *Curr Pediatr*. 2017; 16: 493 – 501. doi: 10.15690/vsp.v16i6.1822.
434. Mori S, Ueki Y, Akeda Y, et al. Pneumococcal polysaccharide vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab therapy. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72: 1362-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202658.
435. Alekseeva EI, Van'kova DD, Soloshenko MA, et al. Pneumococcal Vaccine in Patients with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Receiving Biologic Therapy: International Practice Review. *Curr Pediatr*. 2019; 18: 101-8. doi: 10.15690/vsp.v18i2.2012.
436. Novelli, V., & Holzel, H. (1999). Safety and tolerability of fluconazole in children. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 43(8), 1955 – 1960.
437. 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.
438. 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.
439. 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.
440. Mulhearn B, Bruce IN. Indications for IVIG in rheumatic diseases. *Rheumatology*. 2015; 54: 383-91. doi: 10.1093/rheumatology/keu429.
441. 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.
442. Marco H, Smith RM, Jones RB, et al. The effect of rituximab therapy on immunoglobulin levels in patients with multisystem autoimmune disease. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014; 15: 178. doi: 10.1186/1471-2474-15-178.
443. Barmettler S, Ong M-S, Farmer JR, et al. Association of Immunoglobulin Levels, Infectious Risk, and Mortality With Rituximab and Hypogammaglobulinemia. *JAMA Netw Open*. 2018;1:e184169. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.4169
444. Khojah AM, Miller ML, Klein-Gitelman MS, et al. Rituximab-associated Hypogammaglobulinemia in pediatric patients with autoimmune diseases. *Pediatr Rheumatol*. 2019; 17: 61. doi: 10.1186/s12969-019-0365-y.
445. Gurbanov A, Güne E, Botan E, et al. Intravenous Immunoglobulin Use in Pediatric Intensive Care: A Single-Center Experience. 2023.
446. Тепаев Р.Ф. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания у детей. Диагностика и лечение. *Педиатрическая Фармакология* 2010; 7: 27 – 31.

447. Opoka-Winiarska V, Grywalska E, Sobiesiak A, et al. The Impact of Epstein-Barr Virus Infection on Juvenile Idiopathic Arthritis Activity and Patient's Response to Treatment. *J Clin Med*. 2020; 9: 3453. doi: 10.3390/jcm9113453.
448. Consolaro A, Giancane G, Alongi A, et al. Phenotypic variability and disparities in treatment and outcomes of childhood arthritis throughout the world: an observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2019; 3: 255-63. doi: 10.1016/S2352-4642(19) 30027-6.
449. Овсянкина Е.С., Губкина М.Ф., Панова Л.В., Юхименко Н.В. Методы скрининга туберкулезной инфекции у детей и их роль в формировании групп риска и диагностике заболевания. *Российский педиатрический журнал*. 2017; 20 (2): 108 – 115. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2017-20> (2): 108 – 115.
450. KoçR , SönmezHE , ÇakanM , 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.
451. Foster HE, Minden K, Clemente D, et al. EULAR/PReS standards and recommendations for the transitional care of young people with juvenile-onset rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76: 639-46. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210112.
452. 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.
453. 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.
454. BockemühlJ , 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.
455. Wiger K., HøibyE.A. , Wathne K. O. Infections in immunosuppressed children //Tidsskrift for den Norske Laegeforening: Tidsskrift for Praktisk Medicin, ny Raekke. – 2005. – T. 125. – N. 9. – C. 1168 – 1172.
456. Acebo J. J. et al. Infections in Immunosuppressed Pediatric Patients //Pediatric Surgical Oncology. – Cham: Springer International Publishing, 2023. – C. 1-34.
457. 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.
458. Allen UD. Management of infections in the immunocompromised child: General principles. *LymphoSign J*. 2016;3:87-98. doi: 10.14785/lymphosign-2016-0007.
459. Patrick C. C. Clinical management of infections in immunocompromised infants and children //(No Title). – 2001.
460. Kwiatkowska B, Filipowicz-Sosnowska A. Reactive arthritis. *Pol Arch Intern Med*. 2009; 119: 60-6. doi: 10.20452/pamw.606.
461. 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.
462. 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).
463. Pneumonia in Immunocompromised Patients: Overview, Causes of Pneumonia, HIV/AIDS. Published Online First: 26 June 2021.<https://emedicine.medscape.com/article/807846-overview#a11..> (accessed 10 Aug 2021).

464. 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.
465. Islam MdA, Khandker SS, Alam SS, et al. Vitamin D status in patients with systemic lupus erythematosus (SLE): A systematic review and meta-analysis. Autoimmun Rev. 2019; 18: 102392. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102392.
466. Bachrach LK, Ward LM. Clinical Review: Bisphosphonate Use in Childhood Osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94: 400-9. doi: 10.1210/jc.2008-1531.
467. Kutilek S, Plasilova I, Langer J. Ibandronate in the treatment of pediatric osteoporosis. Bone Abstracts. Bioscientifica 2015.
468. Денисова Р., Алексеева Е., Пинелис В., Баканов М., Валиева С., Бзарова Т., Исаева К., Морев С., Кузнецова Г. Эффективность и безопасность ибандроновой кислоты для внутривенного введения при тяжелом системном остеопорозе у больных ювенильным артритом. Вопросы современной педиатрии. 2011; 10(6): 83 – 88.
469. Ansell BM, Chamberlain MA. 11 Children with chronic arthritis: the management of transition to adulthood. Baillière Clin Rheumatol. 1998; 12: 363-74. doi: 10.1016/S0950-3579(98) 80023-X.
470. Nascimento Leite M, Kamper SJ, O'Connell NE, et al. Physical activity and education about physical activity for chronic musculoskeletal pain in children and adolescents. Cochrane Database Syst Rev. 2023; 2023. doi: 10.1002/14651858.CD013527.pub2.
471. 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.

Приложение А1

СОСТАВ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ ПО РАЗРАБОТКЕ И ПЕРЕСМОТРУ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Данные клинические рекомендации подготовлены профессиональной ассоциацией детских ревматологов, утверждены рабочей группой Ассоциации детских ревматологов.

1. Алексеева Е.И., д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН
2. Дворяковская Т.М., д.м.н.
3. Шилькрот И.Ю., к.м.н.
4. Костик М.М., д.м.н.
5. Никишина И.П., к.м.н.
6. Ушакова С.А., д.м.н., профессор
7. Ульянова Е.А., к.м.н.
8. Глазырина Г.А., к.м.н.
9. Жолобова Е.С., д.м.н., профессор
10. Сударева О.О., к.м.н.
11. Игишева Л.Н., д.м.н., доцент
12. Лигостаева Е.А., к.м.н.
13. Малиевский В.А., д.м.н., профессор
14. Криулин И.А., к.м.н., старший научный сотрудник
15. Криулина Т.Ю., младший научный сотрудник

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

Методы, используемые для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для оценки качества и силы доказательств: доказательной базой для рекомендаций, являются публикации, вошедшие в Кохрейновскую библиотеку, базы данных EMBASE, MEDLINE и PubMed. Глубина поиска — 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой.

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры опубликованных мета-анализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь, влияет на силу рекомендаций.

Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо. Любые различия в оценках обсуждались всей группой авторов в полном составе. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

Таблицы доказательств: заполнялись авторами клинических рекомендаций.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций: консенсус экспертов.

Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций

- Внешняя экспертная оценка.
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых, прежде всего, попросили прокомментировать, насколько доступна для понимания интерпретация доказательств, лежащая в основе рекомендаций.

От детских ревматологов первичного звена получены комментарии в отношении доходчивости изложения важности предлагаемых рекомендаций, как инструмента повседневной практики.

Все комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались авторами рекомендаций. Каждый пункт обсуждался в отдельности.

Консультация и экспертная оценка

Проект рекомендаций был рецензирован независимыми экспертами, которые, оценивали доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Авторский коллектив

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания

и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	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)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Приложение А3

СПРАВОЧНЫЕ МАТЕРИАЛЫ, ВКЛЮЧАЯ СООТВЕТСТВИЕ ПОКАЗАНИЙ К ПРИМЕНЕНИЮ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЙ, СПОСОБОВ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Приложение Б

АЛГОРИТМЫ ДЕЙСТВИЙ ВРАЧА

Схема 1

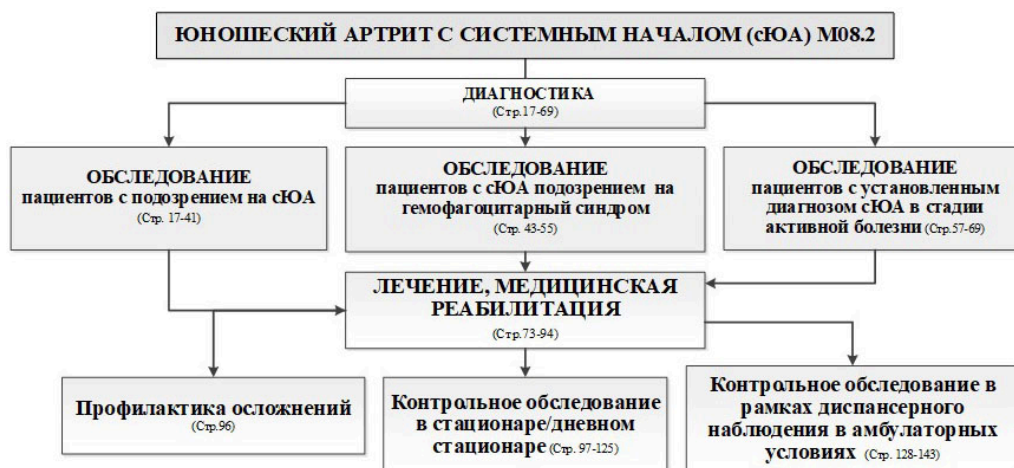


Схема 2



Схема 3



Схема 4

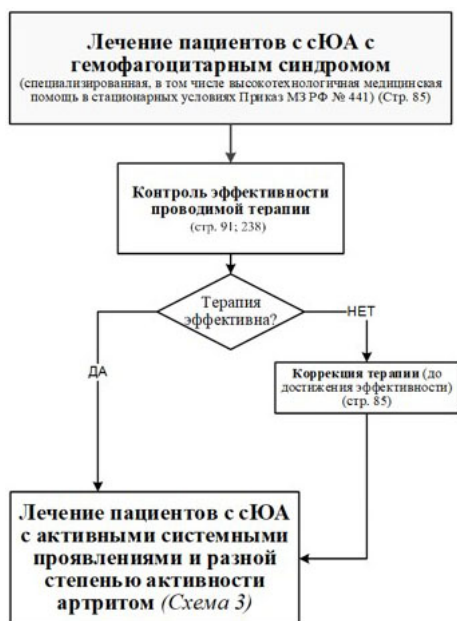


Схема 5

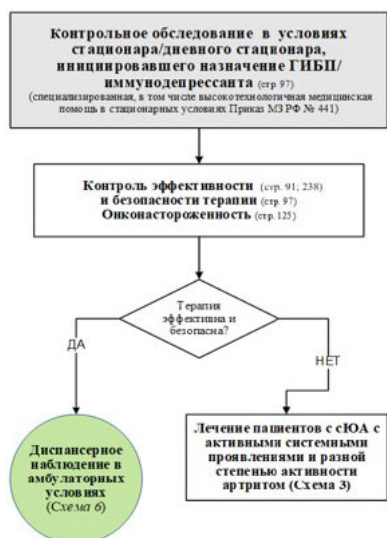


Схема 6



1. Что такое идиопатический артрит?

Что это?

Системный ювенильный идиопатический артрит (синоним — системный ювенильный артрит) является хроническим заболеванием, которое характеризуется стойким воспалением суставов. Типичными признаками воспаления суставов являются боль, припухлость и ограничение движений. «Идиопатический» означает, что мы не знаем причину заболевания, а «ювенильный» в данном случае означает, что начало симптомов обычно происходит до 16-летнего возраста.

Что означает «хроническое заболевание»?

О заболевании говорят, что оно хроническое, когда соответствующее лечение не во всех случаях приводит к излечению, но позволяет уменьшить симптомы и улучшить лабораторные показатели. Также это означает, что после того, как диагноз установлен, невозможно предвидеть, как долго ребенок будет болеть.

Какова его частота?

сЮА — относительно редкое заболевание, которое поражает приблизительно 1 — 2 детей из каждых 1 000.

Каковы причины заболевания?

Наша иммунная система защищает нас от инфекций, вызванных различными микроорганизмами, такими как вирусы или бактерии. Она способна отличать, то, что является потенциально чужеродным и вредным и подлежит уничтожению, от того, что является частью нашего организма. Предполагают, что сЮА является ненормальной реакцией нашей иммунной системы, которая частично теряет способность отличать «чужеродные» клетки от «своих» атакует собственные части тела, что приводит к воспалению, в частности, суставной выстилки. По этой причине такие заболевания, как сЮА, называют также «аутоиммунными». Это означает, что иммунная система реагирует «против собственного организма». Однако точная информация о механизмах, являющихся причиной сЮА, так же, как и большинства хронических воспалительных заболеваний человека, отсутствует.

Это наследственное заболевание?

сЮА — это не наследственное заболевание, поскольку оно не может передаваться непосредственно от родителей к их детям. Тем не менее, имеется ряд генетических факторов, по большей части еще не выявленных, которые формируют предрасположенность к болезни. В научном мире достигнуто единство мнений относительно того, что это заболевание является результатом сочетания генетической предрасположенности и воздействия факторов окружающей среды (включая возбудителей инфекций). Но даже в том случае, когда может иметь место генетическая предрасположенность, два ребенка в одной семье заболевают этой болезнью очень редко.

На основании чего диагностируется это заболевание?

Диагноз сЮА основывается на присутствии и персистенции артрита, при этом проводится тщательное исключение какого-либо другого заболевания посредством изучения анамнеза болезни, результатов осмотра больного и лабораторных тестов. Диагноз сЮА ставят, если заболевание начинается в возрасте до 16 лет, симптомы длятся более 6 недель и все другие заболевания, вызывающие артрит, исключаются. Этот 6-ти недельный период обусловлен необходимостью исключить другие формы преходящего артрита, которые могут быть результатом различных инфекций. Термин сЮА включает все формы персистирующего артрита неизвестного происхождения, которые начинаются в детском возрасте. сЮА охватывает различные уже идентифицированные (см. ниже) формы артрита. Следовательно, диагноз сЮА основывается на наличии и персистенции артрита при тщательном исключении любого другого заболевания посредством изучения анамнеза болезни, результатов осмотра больного и лабораторных тестов.

Что происходит с суставами?

Синовиальная оболочка — это тонкая внутренняя оболочка суставной капсулы, которая при артрите становится гораздо толще и заполняется клетками воспалительного инфильтрата, а ее ткань воспаляется. При этом внутри сустава повышается выработка синовиальной жидкости. Это вызывает отек, боль и ограничение движений. Характерным проявлением воспаления сустава является его скованность, которая наблюдается после продолжительных периодов отдыха. Это особенно заметно в утреннее время (утренняя скованность).

Часто ребенок старается уменьшить боль, придавая суставу полусогнутое положение. Это положение называется «анталгическим». Этот термин подчеркивает, что оно направлено на уменьшение боли. В случае если это неправильное положение сохраняется в течение длительного времени (обычно более 1 месяца), это приводит к укорочению (контрактура) мышц и сухожилий и развитию нарушения сгибания (разгибания). В случае ненадлежащего лечения воспаление сустава может привести к его повреждению. Это происходит под действием двух основных механизмов: вследствие сильного утолщения синовиальной оболочки (с формированием, так называемого, синовиального паннуса) и высвобождения различных веществ, которые провоцируют утрату суставом хрящевой и костной ткани. При рентгенологическом обследовании при этом видны отверстия в кости. Это называется эрозией кости. Продолжительное пребывание в анталгическом положении вызывает мышечную атрофию, натяжение или сокращение мышц и мягких тканей, что приводит к нарушению сгибания.

2. Различные виды ЮИА (ЮА)

2.1 Существуют ли различные формы болезни?

Существует несколько форм ЮИА. Они различаются в основном количеством пораженных суставов (олигоартикулярный или полиартикулярный ЮИА), а также наличием дополнительных симптомов, таких как повышение температуры, сыпь и другие (см. следующие параграфы). Диагностика различных форм осуществляется путем наблюдения за симптомами в течение первых 6 месяцев болезни. Поэтому их также часто называют «формами начала болезни».

2.1.1 Системный ЮИА (сЮА)

«Системный» означает, что помимо суставов артрит может поражать различные внутренние органы. сЮА характеризуется наличием повышения температуры, сыпи и интенсивного воспаления разных органов. Эти явления могут появиться до развития артрита или на фоне артрита. Имеются длительные периоды интенсивного жара и сыпи, которая появляется в основном при максимальных подъемах температуры тела. Другие симптомы могут включать мышечные боли, увеличение печени, селезенки или лимфатических узлов и воспаление оболочки сердца (перикардит) либо легких (плеврит). Артрит, как правило, характеризующийся поражением 5 и более суставов, может возникнуть в начале болезни или появиться в дальнейшем. Этому заболеванию могут быть подвержены мальчики и девочки разного возраста, но особенно часто он встречается у детей раннего возраста и дошкольников. У половины пациентов имеются ограниченные периоды повышенной температуры и симптомов артрита. У таких пациентов, как правило, долгосрочный прогноз более благоприятный. У другой половины пациентов жар часто имеет тенденцию ослабевать, в то время как артрит нарастает и иногда с трудом поддается лечению. У меньшей части таких пациентов повышенная температура держится наряду с симптомами артрита. сЮА составляет менее 10% от всех случаев ЮИА. Он характерен для детского возраста и редко наблюдается у взрослых.

2.2 Отличается ли это заболевание у детей от заболевания у взрослых?

Системный артрит характерен для детей, а у взрослых он наблюдается редко.

3. Диагностика и лечение

Какие необходимы лабораторные анализы?

В момент постановки диагноза для более точного определения варианта ЮИА и для выявления пациентов с риском развития специфических осложнений, таких как хронический иридоциклит, проводят лабораторные исследования в сочетании с обследованием суставов

и обследованием врачом-офтальмологом. Анализ на ревматоидный фактор (РФ) представляет собой лабораторный тест, выявляющий аутоантитело. Положительный результат анализа и наличие высоких концентраций РФ указывает на подтип ЮИА.

Проводятся также и другие исследования. Определяются скорость оседания эритроцитов (СОЭ), и уровень С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови, которые определяют выраженность воспаления в целом. Однако диагноз, а также назначение лечения в гораздо большей степени основываются на клинических проявлениях, чем на лабораторных показателях. В зависимости от применяемого лечения, пациенты могут нуждаться в периодических исследованиях (таких как клинический анализ крови, показатели функции печени, анализ мочи), позволяющих выявлять побочные реакции и определять степень возможной токсичности лекарственных средств, которая может быть бессимптомной. Воспаление в суставе оценивается в основном путем клинического осмотра, иногда с применением методов визуализации, таких как УЗИ. Периодическое рентгеновское обследование или магнитно-резонансная томография (МРТ) позволяют оценить состояние костной ткани и рост костей, что может явиться основанием для коррекции лечения.

Как мы можем это лечить?

Какой-либо специфической терапии ЮИА не существует. Целью лечения является купирование боли, утомляемости и скованности, предотвращение разрушения суставов и костей, минимизация деформаций и улучшение подвижности суставов с сохранением роста и развития ребенка. За последние десять лет были достигнуты значительные успехи в лечении ЮИА с применением лекарственных средств, известных как биологические препараты. Однако у некоторых детей имеется «резистентность к лечению». Это означает, что, несмотря на лечение, активность болезни не снижается, и воспаление суставов не проходит. Существуют некоторые общие принципы планирования лечения, однако терапия должна быть индивидуальной для каждого ребенка. Очень важно участие родителей в принятии решений по лечению.

Лечение основывается, как правило, на применении препаратов, которые подавляют системное и/или суставное воспаление, и на реабилитационных процедурах, которые позволяют сохранить функцию суставов и способствуют предотвращению развития деформаций. Лечение является комплексным и требует сотрудничества ряда специалистов (врача-детского ревматолога, врача-травматолога-ортопеда, врача-физиотерапевта, врача-офтальмолога).

Нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты (НПВП) (Код АТХ M01A)

НПВП традиционно остаются основным средством лечения всех форм ЮИА и других детских ревматических заболеваний. Это 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 и мелоксикам, напроксен и ибупрофен, ацетилсалициловая кислота. НПВП обычно хорошо переносятся детьми: дискомфорт в области желудка, являющийся наиболее частым побочным эффектом у взрослых, у детей встречается реже. 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.

Внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов (Код АТХ H02AB)

Внутрисуставные инъекции используются в случае, когда имеется один или несколько суставов с выраженным воспалением, которое значительно ограничивает нормальное движение сустава и/или сопровождается сильной болью в суставе. В сустав вводят ГК пролонгированного (длительного) действия. В Российской Федерации предпочтение отдается бетаметазону — препарату, который действует длительное время (часто на протяжении многих месяцев). Его всасывание в системный кровоток является минимальным. Этот препарат применяется только как дополнительное средство для лечения сЮА. Этот препарат можно использовать много раз

для лечения одного и того же сустава. Внутрисуставная инъекция может выполняться под местной анестезией или под общим наркозом (обычно в младшем возрасте), в зависимости от возраста ребенка, типа сустава и количества суставов, в которые выполняются инъекции. Как правило, рекомендуется проводить не более 3-4 инъекций в год в один и тот же сустав.

Препараты второй линии

Препараты второй линии показаны детям, у которых полиартрит прогрессирует, несмотря на адекватное лечение при помощи нестероидных противовоспалительных и противоревматических препаратов (НПВП) (Код АТХ М01А) и инъекций глюкокортикоидов (Код АТХ Н02АВ). Препараты второй линии в основном добавляются к предшествующему лечению НПВП, которое при этом обычно продолжается. Эффект большинства препаратов второй линии становится полностью очевидным только спустя несколько недель или месяцев лечения.

#Метотрексат** (Код АТХ L04АХ03)

Вне всяких сомнений, среди препаратов второй линии, применяемых для лечения детей с ЮИА, во всем мире предпочтение отдается #метотрексату** (Код АТХ L04АХ03). В нескольких исследованиях была доказана его эффективность, а также изучен его профиль безопасности на протяжении нескольких лет применения. В медицинской литературе в настоящее время определена максимальная эффективная доза – 15 мг/м² площади поверхности тела). Она вводится либо перорально, либо парентеральным путем (обычно путем подкожных инъекций). При сЮА #метотрексат** (Код АТХ L04АХ03) недостаточно эффективен в отношении системных проявлений. #Метотрексат** (Код АТХ L04АХ03), применяется у детей с активным артритом в сочетании с другими препаратами, в том числе генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) (Код АТХ L01ХС, L04АА). #Метотрексат** (Код АТХ L04АХ03), как правило, хорошо переносится детьми. Наиболее распространенными побочными явлениями считаются непереносимость со стороны желудка и повышение уровня печеночной трансаминазы в крови. Поскольку препарат обладает потенциальной токсичностью, во время лечения необходимо периодически контролировать лабораторные показатели. В настоящее время метотрексат зарегистрирован для применения при ЮИА во многих странах по всему миру. Рекомендуется также комбинированная терапия #метотрексатом** (Код АТХ L04АХ03), с фолиевой кислотой – витамином, который снижает риск развития побочных эффектов, особенно со стороны функции печени.

Глюкокортикоиды (Код АТХ Н02АВ)

Глюкокортикоиды (Код АТХ Н02АВ) 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 (Код АТХ Н02АВ) 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.

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) (Код АТХ L01ХС, L04АА)

В течение последних нескольких лет открылись новые перспективы применения препаратов, известных как биологические препараты. Врачи используют этот термин для обозначения производимых с помощью биологической инженерии лекарственных средств, действие которых, в отличие от #метотрексата** (Код АТХ L04АХ03), или других иммунодепрессантов (Код АТХ L04АА), направлено, в первую очередь, против специфических молекул (фактора некроза опухоли (ФНО), интерлейкина 1, интерлейкина 6 или молекулы, стимулирующей Т-лимфоциты). Было показано, что биологические препараты являются мощными средствами для блокирования воспалительного процесса, характерного для ЮИА. В настоящее время имеется целый ряд биологических препаратов, и почти все они одобрены для применения при ЮИА (см. педиатрическое законодательство ниже).

Ингибиторы интерлейкина 1 (канакинумаб) и интерлейкина 6 (тоцилизумаб)

Эти препараты особенно хороши для лечения сЮА. Обычно лечение сЮА начинается с ГК. Несмотря на эффективность, лечение ГК сопровождается побочными эффектами, среди которых особенно выделяется воздействие на рост. Поэтому если ГК не в состоянии снизить активность заболевания в течение короткого периода времени (обычно несколько месяцев), врачи добавляют ингибиторы (блокаторы) интерлейкина-1 (анакинра или канакинумаб) или интерлейкина-6 (тоцилизумаб) для лечения как системных манифестаций (повышение температуры), так и артрита. В Российской Федерации в настоящее время для лечения сЮА зарегистрированы тоцилизумаб и канакинумаб с возраста 2 года. У детей с сЮА внесуставные проявления крайне редко проходят спонтанно, значительно чаще на фоне лечения тоцилизумабом или канакинумабом, а артрит сохраняется. В этих случаях метотрексат может применяться отдельно или в комбинации с ингибиторами ФНО-альфа.

Ингибиторы ФНО-альфа

Ингибиторы ФНО-альфа являются препаратами, которые селективно блокируют ФНО — важный медиатор воспалительного процесса. Они используются отдельно или в сочетании с метотрексатом и эффективны у большинства пациентов с активным артритом. Их эффект достигается достаточно быстро, и в настоящее время показано, что им присущ хороший уровень безопасности, по крайней мере в течение нескольких лет лечения. Однако для установления потенциальных долгосрочных побочных эффектов необходимо более длительное наблюдение. Блокаторы ФНО-альфа наиболее широко используются для лечения ЮИА. Существует несколько видов блокаторов ФНО-альфа, которые в значительной степени различаются по способу и частоте введения. Например, этанерцепт вводят подкожно дважды или один раз в неделю, адалимумаб — подкожно раз в 2 недели, а инфликсимаб — один раз в месяц в виде внутривенной инфузии. Другие препараты этого класса все еще проходят клинические исследования (например, голимумаб и цертолизумаб пегол) для применения у детей. Имеются также препараты, проходящие клинические испытания в исследованиях с участием взрослых пациентов, которые в будущем могут стать доступными для детей. При сЮА ингибиторы ФНО-альфа имеют ограниченные показания. сЮА с активными внесуставными проявлениями, как правило, лечат при помощи других биопрепаратов, например, блокатора ИЛ1 (канакинумаб) или ИЛ6 (тоцилизумаб). Блокаторы ФНО-альфа применяют по отдельности или в комбинации с метотрексатом. Как и остальные препараты второй линии, они должны применяться под строгим медицинским контролем.

Другие дополнительные способы лечения

Реабилитация

Реабилитация является важным компонентом лечения. Она включает соответствующие упражнения, а также, при наличии показаний, использование суставных шин для удержания суставов в удобной позе, чтобы предотвратить боль, скованность, мышечные контрактуры и деформации суставов. Реабилитация должна начинаться на ранней стадии и проводиться рутинно для улучшения или сохранения состояния суставов и мышц.

Ортопедическая хирургия

Основными показаниями для ортопедической хирургии является необходимость эндопротезирования сустава (в основном, применяется эндопротезирование тазобедренного или коленного сустава в случае его разрушения) и хирургическое высвобождение мягких тканей при стойких контрактурах.

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 ГКС, 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.

Когда необходимо начинать лечение?

В настоящее время существуют международные и национальные рекомендации, которые помогут врачам и семьям выбрать лечение. Американской коллегией ревматологов (ACR, см. www.rheumatology.org) недавно выпущены Международные рекомендации, и еще одни рекомендации в настоящее время находятся на стадии подготовки Европейским обществом детских ревматологов (PRES, см. www.pres.org.uk).

Как обстоят дела с законодательством относительно применения для детей будущих перспективных методов лечения по утвержденным и неутвержденным показаниям?

15 лет назад все препараты, используемые для лечения ЮИА и многих других детских заболеваний, не были должным образом изучены для применения у детей. Это означает, что врачи назначали лекарства, основываясь на личном опыте или на исследованиях, проведенных с участием взрослых пациентов. В самом деле, в прошлом проведение клинических испытаний в педиатрической ревматологии было затруднено, в основном из-за отсутствия финансирования исследований с участием детей и недостаточной заинтересованности со стороны фармацевтических компаний ввиду того, что педиатрический рынок невелик и затраты на исследования не окупаются. Ситуация резко изменилась несколько лет назад. Это было связано с принятием в США Закона об улучшении фармакотерапии в педиатрии и специфического законодательства для разработки лекарств для детей (Педиатрический регламент) в Европейском Союзе (ЕС). Эти инициативы, по сути, вынуждают фармацевтические компании проводить исследования лекарств также и с участием детей. Инициативы США и ЕС, наряду с наличием 2 крупных сетей: Организации по проведению международных исследований в области педиатрической ревматологии (PRINTO - www.printo.it), которая объединяет более 50 стран по всему миру, и Совместной исследовательской группы по педиатрической ревматологии (PRCSG - www.pr CSG.org), базирующейся в Северной Америке, — оказали очень положительное влияние на развитие педиатрической ревматологии, в частности, на разработку новых методов лечения для детей с ЮИА. Российская Федерация является активным участником практически всех клинических исследований биологических препаратов у детей. Иногда проведение исследований требует применения плацебо (таблетки или инфузии без активного вещества), чтобы убедиться, что исследуемый препарат приносит больше пользы, чем вреда. Благодаря этому важному исследованию, на сегодняшний день зарегистрированы некоторые препараты, в частности для лечения ЮИА. Это означает, что регулирующие органы, такие как Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA), Европейское агентство по лекарственным средствам (ЕМА) и несколько национальных органов, пересмотрели научную информацию, поступающую в результате клинических испытаний, и позволили фармацевтическим компаниям заявить на этикетке препарата, что он является эффективным и безопасным для детей. Список лекарств, специально одобренных для лечения ЮИА, включает #метотрексат** (Код АТХ L04AX03), этанерцепт, адалимумаб, абатасепт, тоцилизумаб и канакинумаб. В настоящее время исследуются некоторые другие препараты для детей, так что вашему ребенку его врач может предложить участвовать в таких исследованиях. Есть другие препараты, которые формально не одобрены для применения при ЮИА, например, некоторые нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП (Код АТХ M01A)), азатиоприн, циклоспорин, анакинра, инфликсимаб, голимумаб и цертолизумаб. Эти препараты могут применяться даже без утвержденного показания (так называемое применение по незарегистрированным показаниям), и ваш врач может предложить их применение, особенно если нет других доступных видов лечения.

Каковы основные побочные эффекты лечения?

Препараты, используемые при лечении ЮИА, как правило, хорошо переносятся. Непереносимость со стороны желудка — самое частое побочное действие НПВП (Код АТХ M01A), (которые именно поэтому необходимо принимать с пищей) — у детей отмечается менее часто, чем у взрослых. НПВП (Код АТХ M01A) могут вызывать повышение уровня некоторых ферментов печени в крови, но это редкое явление при приеме препаратов, за исключением аспирина. #Метотрексат** (Код АТХ L04AX03), также хорошо переносится. Нередки желудочно-кишечные побочные эффекты, такие как тошнота и рвота. Для контроля потенциальной токсичности важно проверять уровень ферментов печени, делая обычные анализы крови. Наиболее частым лабораторным изменением является повышение активности ферментов печени, которое нормализуется при отмене или снижении дозы #метотрексата** (Код АТХ L04AX03). Применение фолиевой кислоты позволяет снизить частоту гепатотоксичности. Реакции гиперчувствительности на #метотрексат** (Код АТХ L04AX03) встречаются редко. Длительное применение глюкокортикоидов (Код АТХ H02AB) в высоких дозах сопровождается рядом важных побочных эффектов. Они включают задержку роста и остеопороз. Высокие дозы глюкокортикоидов (Код АТХ H02AB) 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.

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) (Код АТХ L01XC, L04AA), 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 ЮИА, ограничен количественно (только несколько сотен детей приняли участие в клинических испытаниях) и по времени (биологические препараты стали доступны только с 2000 года). По этим причинам в настоящее время существует несколько реестров ЮИА для контроля за лечением детей биологическими препаратами на национальном (например, в Германии, Великобритании, США и др.) и международном уровне (например, Pharmachild, который является проектом, осуществляемым Организацией по проведению международных исследований в области педиатрической ревматологии (PRINTO) и Европейским обществом детских ревматологов (PRES)), целью которых является тщательный мониторинг детей с ЮИА и определение возможного возникновения явлений, связанных с безопасностью в долгосрочной перспективе (через несколько лет после применения лекарственных средств). В Российской Федерации также ведется Регистр детей с системным ЮИА, целью которого, является мониторинг особенностей клинической картины заболевания, качества оказания медицинской помощи, эффективности и безопасности противоревматических препаратов, в том числе биологических.

Как долго необходимо продолжать лечение?

Лечение должно продолжаться до тех пор, пока имеется болезнь. Продолжительность заболевания непредсказуема; в большинстве случаев ЮИА после лечения в течение от нескольких до многих лет наступает спонтанная ремиссия. Течение ЮИА часто характеризуется периодическими ремиссиями и обострениями, которые требуют серьезных изменений в лечении. Вопрос о полной отмене терапии рассматривается только после того, как артрит не проявляет себя на протяжении длительного времени (2 года и более). Однако четкая информация о возможности рецидива заболевания после прекращения применения лекарства отсутствует. Врачи обычно осуществляют наблюдение за состоянием детей, больных ЮИА, пока они не станут взрослыми, даже если артрит затихает.

Каков долгосрочный прогноз артрита?

При сЮА прогноз различный. Около половины пациентов имеют незначительные признаки артрита, и заболевание характеризуется, в основном, периодическими обострениями; окончательный прогноз зачастую хороший, и заболевание нередко переходит в форму, как правило, лекарственной ремиссии. У другой половины заболевание характеризуется персистирующим артритом, тогда как системные симптомы имеют тенденцию с годами угасать; у этой группы пациентов может развиваться тяжелая деструкция суставов. У единичных пациентов этой группы системные симптомы сохраняются наряду с поражением суставов; эти

пациенты имеют наихудший прогноз, у них может развиваться амилоидоз — серьезное осложнение, требующее назначения иммуносупрессивной терапии. Прогресс в области целевой биологической терапии с применением блокаторов интерлейкина-6 (тоцилизумаб) и интерлейкина-1 (анакинра и канакинумаб), вероятно, значительно улучшит долгосрочный прогноз. В настоящее время для больных на ранней стадии заболевания не имеется доступных достоверных клинических и лабораторных характеристик, и врачи не могут предсказать, у кого из пациентов будет более неблагоприятный прогноз. Такие прогностические индикаторы могли бы представлять значительный клинический интерес, поскольку они позволили бы выделить тех пациентов, которым необходимо назначить более агрессивное лечение с самого начала заболевания. В стадии изучения находится еще ряд лабораторных маркеров, которые, как ожидается, смогут помочь определить время, когда следует прекращать лечение метотрексатом или биологическими препаратами.

4. Повседневная жизнь

Может ли диета повлиять на течение болезни?

Никаких доказательств того, что диета может влиять на болезнь, не существует. В целом, ребенок должен соблюдать сбалансированную, нормальную для своего возраста диету. Пациентам, принимающим ГК, нужно избегать переедания, так как эти препараты повышают аппетит. Кроме того, следует избегать пищи с высоким содержанием калорий и натрия во время лечения ГК, даже если их доза небольшая.

Может ли климат повлиять на течение болезни?

Доказательства того, что климат может повлиять на проявления болезни, отсутствуют. Тем не менее, смена климата, особенно выраженная инсоляция, острые респираторные, кишечные и другие инфекции, которыми дети часто болеют в жарком климате, могут спровоцировать обострение заболевания. В холодную погоду утренняя скованность может сохраняться дольше.

Что могут дать физическая нагрузка и лечебная физкультура?

Цель физической нагрузки и лечебной физкультуры — обеспечить ребенку возможность оптимально участвовать во всей повседневной деятельности и выполнять все необходимые социальные роли. Кроме того, физическая нагрузка и лечебная физкультура могут быть использованы для мотивации к активному, здоровому образу жизни. Необходимым условием для достижения этих целей являются здоровые суставы и мышцы. Физическая нагрузка и лечебная физкультура могут применяться для улучшения подвижности суставов, стабилизации суставов, повышения гибкости мышц, мышечной силы, координации и выносливости (жизнеспособности). Эти аспекты здорового опорно-двигательного аппарата позволяют ребенку успешно и безопасно участвовать в школьных и внеклассных мероприятиях, таких как активный отдых и спортивные мероприятия. Лечение и программа домашних упражнений могут быть полезными для достижения требуемого уровня силы и выносливости.

Разрешены ли занятия спортом?

Игровые виды спорта — это важный аспект повседневной жизни здорового ребенка. Одной из главных задач лечения ЮИА является обеспечение детям возможности вести по возможности нормальный образ жизни и считать себя ничем не отличающимися от своих сверстников. Лучше отдавать предпочтение тем видам спорта, в которых механический стресс для суставов отсутствует или минимален, например, таким как плавание или катание на велосипеде.

Может ли ребенок регулярно посещать школу?

Крайне важно, чтобы ребенок систематически посещал школу. Ограниченная подвижность может быть проблемой для посещения школы; она может вызвать трудности при ходьбе, быстрое утомление, боль или скованность. В остром периоде болезни предпочтительнее обучение на дому. В ремиссии ребенок может посещать школу как его здоровые сверстники. Физическое воспитание и участие в спортивных мероприятиях рекомендуется с учетом ограничения в подвижности, обусловленного активностью болезни.

Школа для детей столь же важна, как работа для взрослых — это место, где ребенок учится, как стать самостоятельной личностью, продуктивной и независимой. Родителям и учителям необходимо сделать все возможное, чтобы стимулировать больных детей участвовать в школьных мероприятиях в обычном порядке, чтобы они были успешными в учебе, способными общаться со сверстниками и взрослыми, чтобы быть принятыми и ценимыми друзьями.

Разрешены ли профилактические прививки?

Если пациент находится на лечении иммуносупрессорами (ГК, метотрексат, ГИБП) прививки живыми ослабленными микроорганизмами (такие, как прививки от краснухи, кори, паротита и БЦЖ) проводить не рекомендуется из-за потенциального риска распространения инфекции в результате сниженной иммунной защиты. Вакцины, которые живых микроорганизмов не содержат, а содержат только патогенные белки, вводятся по индивидуальному графику, по жестким показаниям после консультации ревматолога.

Будет ли у ребенка нормальная взрослая жизнь?

Это основная цель лечения, и в большинстве случаев так и происходит. Терапия ЮИА, действительно, кардинально улучшилась, и с новыми лекарственными средствами в будущем станет еще лучше. В настоящее время комбинированное использование фармакологического лечения и реабилитации дает возможность предотвратить разрушение суставов у большинства пациентов. Также следует уделять пристальное внимание психологическому воздействию болезни на ребенка и его семью. Хронические заболевания, к числу которых относится ЮИА, тяжело отражаются на всей семье, и, конечно, чем серьезнее заболевание, тем труднее с ним бороться. Ребенку будет тяжело справляться со своей болезнью должным образом, если этого не делают родители. Велика привязанность родителей к своему ребенку, и чтобы упредить возможные проблемы ребенка, они его чрезмерно опекают. Положительно направленное отношение родителей, которые поддерживают ребенка и поощряют его к тому, чтобы он был, насколько это возможно, максимально самостоятельным, несмотря на болезнь, будет чрезвычайно ценной помощью ребенку для преодоления трудностей, связанных с заболеванием, позволит справляться со всем наравне со своими сверстниками и развиваться в независимую, уравновешенную личность. Команда детских ревматологов в случае необходимости должна предоставлять пациентам психосоциальную поддержку. Группа поддержки семей и благотворительные организации также могут помогать семьям справляться с болезнью.

Приложение Г1 — ГN

ШКАЛЫ ОЦЕНКИ, ВОПРОСНИКИ И ДРУГИЕ ОЦЕНОЧНЫЕ ИНСТРУМЕНТЫ СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТА, ПРИВЕДЕННЫЕ В КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ

Приложение Г1

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ

Название на русском языке: Опросный лист состояния здоровья ребенка

Оригинальное название (если есть): Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ)

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Кузьмина, Н.Н., Никишина, И.П., Шайков, А.В., Руперта, Н., Шелепина, Т.А., & Салугина, С.О. (2002). Российский адаптированный вариант опросников для оценки качества жизни и состояния здоровья детей с ювенильными хроническими артритами. Научно-практическая ревматология, (1), 40 — 44.

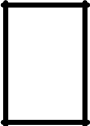
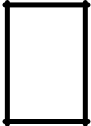
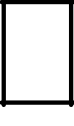
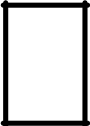
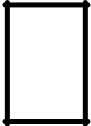
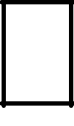
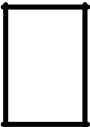
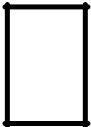
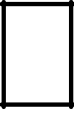
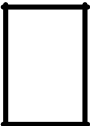
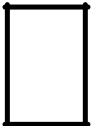
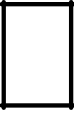
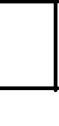
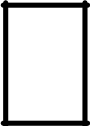
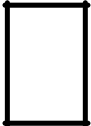
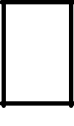
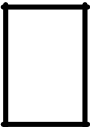
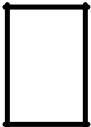
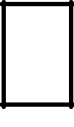
Тип (подчеркнуть): — вопросник

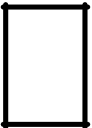
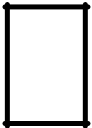
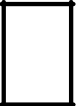
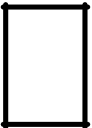
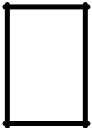
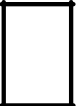
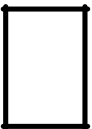
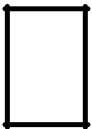
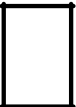
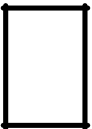
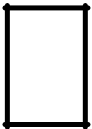
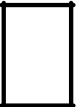
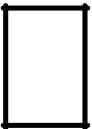
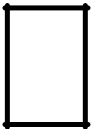
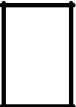
Назначение: оценка степени функциональных нарушений

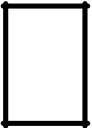
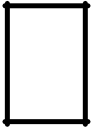
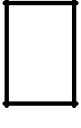
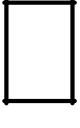
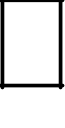
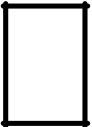
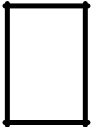
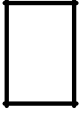
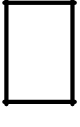
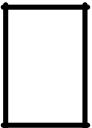
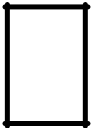
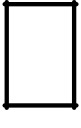
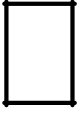
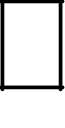
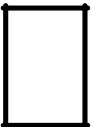
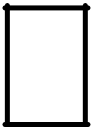
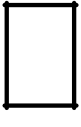
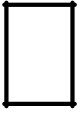
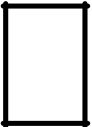
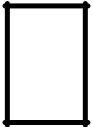
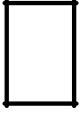
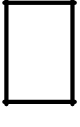
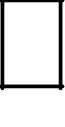
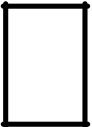
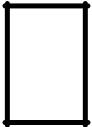
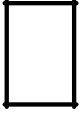
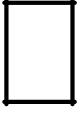
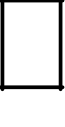
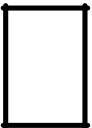
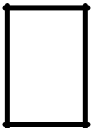
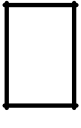
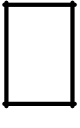
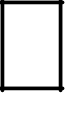
Содержание (шаблон):

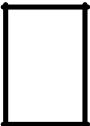
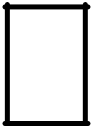
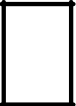
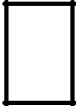
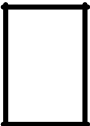
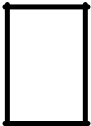
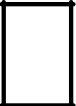
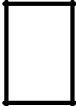
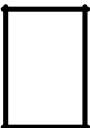
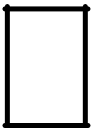
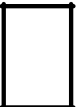
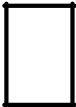
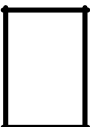
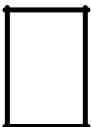
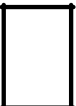
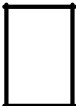
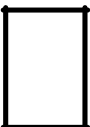
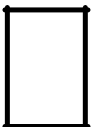
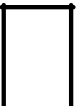
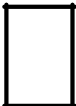
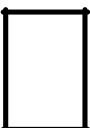
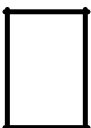
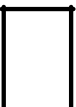
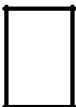
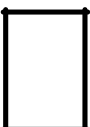
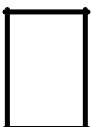
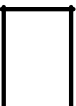
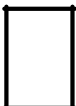
Опросный лист состояния здоровья ребенка (CHAQ)
В этой части мы хотим получить информацию о том, как болезнь Вашего ребенка влияет на его/ее приспособленность к жизни. Вы можете дать любые замечания на обратной стороне этой страницы. Отвечая на вопросы, Вы должны отметить один ответ, который наиболее полно отражает физические

возможности ребенка (среднее состояние в течение всего дня) ЗА ПОСЛЕДНЮЮ НЕДЕЛЮ. ИМЕЙТЕ В ВИДУ ТОЛЬКО ТЕ ПРОБЛЕМЫ, КОТОРЫЕ ОБУСЛОВЛЕННЫ БОЛЕЗНЬЮ. Если ребенок из-за возраста не может выполнить какую либо из функций, применяется термин «Нельзя оценить». Например, если Ваш ребенок из-за возраста с трудом выполняет некоторые функции или не может вовсе их выполнить, но это не связано с его болезнью, используйте термин «НЕЛЬЗЯ оценить».

	Без затруднений	Умеренные затруднения	Серьезные трудности	НЕ может выполнить	Нельзя оценить
1. ОДЕВАНИЕ И ТУАЛЕТ					
Может ли Ваш ребенок:					
- Одеться, включая завязывание шнурков и застегивание пуговиц?					
- Вымыть шампунем свои волосы?					
- Снять носки?					
- Подстричь ногти?					
2. ПОДЪЕМ					
Может ли Ваш ребенок:					
- Встать с низкого кресла или пола?					
- Лечь и встать с постели либо встать в детской кроватке?					
3. ЕДА					
Может ли Ваш ребенок:					

- Порезать кусок мяса?					
- Поднести ко рту чашку или стакан?					
- Открыть новую коробку с кукурузными хлопьями?					
4. ХОДЬБА					
Может ли Ваш ребенок:					
- Ходить вне дома по ровной земле?					
- Подняться на 5 ступеней?					
Укажите, какие ПРИСПОСОБЛЕНИЯ использует Ваш ребенок, выполняя указанные функции:					
- Трость	☐	- При одевании (пуговичный крючок, крючок для молнии, обувной рожек с длинной ручкой и т.д.)			
- Ходилки	☐	- Толстый карандаш или специальные приспособления			
- Костыли	☐	- Специальное или возвышенное кресло			
- Инвалидное кресло	☐	- Другие (Уточните) _____)			

6. ДОСТАТЬ ЧТО-ЛИБО					
Может ли Ваш ребенок:					
- Взять на уровне головы и опустить вниз тяжелую вещь (большую игру, книги)?					
- Нагнуться и поднять с пола одежду или лист бумаги?					
- Надеть свитер через голову?					
- Повернув шею, посмотреть назад?					
7. СЖАТИЕ					
Может ли Ваш ребенок:					
- Писать ручкой/карандашом?					
- Открыть дверь автомобиля?					
- Открыть ранее вскрытую банку?					

- Открыть и закрыть водопроводный кран?					
- Отворить дверь, предварительно повернув дверную ручку?					
8. ФУНКЦИИ					
Может ли Ваш ребенок:					
- Выполнить поручения вне дома, ходить в магазин?					
- Войти и выйти из машины, детской машины, школьного автобуса?					
- Ездить на велосипеде?					
- Выполнять работу по дому (мыть посуду, выносить мусор, пылесосить, работать во дворе, убирать постель и комнату)?					
- Бегать и играть?					
Укажите ПРИСПОСОБЛЕНИЯ, необходимые ребенку при выполнении следующих функций:					
- Приподнятое сидение унитаза	☐	- Специальная перекладина в ванной комнате			

- Специальное сидение в ванной	☐	- Предметы с длинной ручкой, чтобы что-либо достать?	☐
- Консервный нож (если банка уже вскрыта)	☐	- Предметы с длинной ручкой для мытья в ванной?	☐
Укажите повседневные функции, при выполнении которых ребенок ИЗ-ЗА БОЛЕЗНИ нуждается в дополнительной помощи других лиц:			
- Гигиена	☐	- Сжатие и открывание предметов	☐
- Для того, чтобы что-нибудь достать	☐	- Выполнение поручений и работа по дому	☐
9. БОЛЬ: кроме того, мы хотели бы уточнить сопровождается ли болезнь Вашего ребенка болью или нет? Если «ДА», оцените, какую боль испытывал Ваш ребенок ЗА ПОСЛЕДнюю НЕДЕЛЮ? Дайте оценку боли Вашего ребенка, отмечая ее на специальной линии			
Без боли 0 100 Очень сильная боль			
ФИНАЛЬНАЯ ОЦЕНКА: Учитывая все негативные стороны болезни, дайте общую оценку состояния здоровья Вашего ребенка, отмечая это на специальной линии: Очень хорошее 0 _____ 100 Очень плохое			

1990 г Original version Singh G et al. 1999 г Cross-cultural adapted version Kuzmina N, Shaikov A et al for PRINTO

Ключ (интерпретация):

Результатом является вычисленный балл (0 — 3):

- 0 — 0,13 — минимальные функциональные нарушения
- 0,14 — 0,63 — минимальным и умеренные функциональным нарушения
- 0,64 — 1,6 — умеренные функциональные нарушения
- > 1,6 — выраженная функциональная недостаточность

Пояснения: нет

Приложение Г2

ВИЗУАЛЬНАЯ АНАЛОГОВАЯ ШКАЛА (ВАШ)

Название на русском языке: Визуальная аналоговая шкала (ВАШ)

Оригинальное название (если есть): Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain)

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Hawker G.A., Mian S., Kendzerska T., French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). Arthritis Care Res (Hoboken) 2011; 63 (Suppl 11): S240-52

Тип (подчеркнуть): шкала оценки

Назначение: оценка степени функциональных нарушений

Содержание (шаблон), Состояние пациента оценивается по показателю субъективной оценки самого пациента или его родителей и активности болезни, по оценке врача.

Проводятся:

а) общая оценка состояния здоровья по субъективной оценке пациента или его родителей по 100 мм ВАШ в баллах.

«0» баллов соответствует очень хорошему состоянию здоровья, «100» баллов — очень плохому состоянию здоровья. Ребенок или родитель отмечают точку на линии, соответствующую, по их мнению, состоянию здоровья. Затем с помощью линейки измеряется расстояние между выбранной точкой и «0».

б) глобальная оценка активности болезни лечащим врачом по 100 мм ВАШ (баллы), где «0» — отсутствие активности, «100» — самая высокая активность болезни.

Врач отмечает точку на линии, соответствующую, по его мнению, состоянию здоровья. Затем с помощью линейки измеряется расстояние между выбранной точкой и «0».

Ключ (интерпретация): Полученный результат измеряется в мм (баллах) от 0 до 100.

Пояснения: нет

Приложение ГЗ

КРИТЕРИИ АКТИВНОСТИ БОЛЕЗНИ АМЕРИКАНСКОЙ КОЛЛЕГИИ РЕВМАТОЛОГОВ (АКР, 2011)

Название на русском языке: Критерии активности болезни Американской коллегии ревматологов (АКР, 2011)

Оригинальное название (если есть): Criteria for clinical inactive disease (CID)

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Wallace C. A. et al. American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis // Arthritis care & research. — 2011. — Т. 63. — N. 7. — С. 929 — 936.

Тип (подчеркнуть): — другое

Назначение: оценка активности заболевания

Содержание (шаблон), ключ (интерпретация):

Юношеский артрит с системным началом с активными системными проявлениями и разной степенью активности артритом:

- Низкая активность (наличие всех критериев):
 - число пораженных суставов ≤ 4 ;
 - СОЭ или СРБ в норме;
 - оценка активности болезни врачом по ВАШ < 4 из 10 баллов;
 - оценка общего состояния пациентом или родителем по ВАШ < 2 из 10 баллов.
- Средняя активность (по наличию критериев не соответствует низкой и высокой):
 - наличие > 1 -го критерия низкой степени и < 3 -х критериев высокой активности.
- Высокая активность (наличие ≥ 3 -х критериев):
 - число пораженных суставов > 8 ;
 - СОЭ или СРБ выше нормы в 2 раза;
 - оценка активности болезни врачом по ВАШ ≥ 7 из 10 баллов;
 - оценка общего состояния пациентом или родителем по ВАШ ≥ 5 из 10 баллов.

Критерии оценки эффективности противоревматической терапии у пациентов с сЮА

Эффективность терапии оценивается по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКРпеди) и критериям стадии неактивной болезни/ремиссии С. Wallace et al., 2011:

Для оценки эффекта по критериям АКРпеди используются следующие показатели:

- число суставов с признаками активного воспаления;
- число суставов с ограничением функции;
- СОЭ или сывороточная концентрация СРБ;
- общая оценка врачом активности болезни (с помощью 100-мм ВАШ);
- оценка пациентом или его родителем общего самочувствия (с помощью ВАШ);
- оценка функциональной способности с помощью опросника СНАQ.

Показатели улучшения АКРпеди 30, 50 и 70 определяются как улучшение, соответственно, на 30, 50 или 70% по сравнению с исходным значением не менее, чем 3 из 6 показателей при возможном ухудшении на 30% не более чем 1 показателя.

Неэффективность препарата констатируется в случае отсутствия 30% улучшения по педиатрическим критериям АКР в течение 3 мес.

Критерии стадии неактивной болезни/ремиссии (С. Wallace et al., 2011)

- отсутствие суставов с активным артритом;
- отсутствие лихорадки, сыпи, серозита, спленомегалии или генерализованной лимфаденопатии, типичных для ювенильного артрита; а не типичных?
- отсутствие активного увеита;
- нормальный показатель СОЭ и (или) СРБ;
- отсутствие активности болезни по общей оценке врача (по ВАШ);
- утренняя скованность меньше 15 минут.

Чтобы констатировать отсутствие активности болезни (неактивная фаза болезни), пациент должен удовлетворять всем перечисленным критериям.

Фармакологическая клиническая ремиссия устанавливается в случае, если болезнь находится в неактивном состоянии на фоне лекарственной терапии в течение 6 мес. подряд.

Нефармакологическая клиническая ремиссия устанавливается в случае, если болезнь находится в неактивном состоянии в течение 12 месяцев подряд без противоревматических препаратов.

Показатель «Продолжительность ремиссии» выражается в месяцах, прошедших с момента наступления неактивной фазы болезни.

Пояснения: нет

Приложение Г4

ИНДЕКС АКТИВНОСТИ БОЛЕЗНИ В 71 СУСТАВЕ JUVENILE ARTHRITIS DISEASE ACTIVITY SCORE (JADAS71)

Название на русском языке: Индекс активности болезни в 71 суставе Juvenile Arthritis

Оригинальное название (если есть): Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS71)

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Consolaro A. et al. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis // Arthritis Care & Research: Official Journal of the American College of Rheumatology. — 2009. — Т. 61. — N. 5. — С. 658 — 666.

Тип (подчеркнуть): — индекс

Назначение: оценка активности заболевания

Содержание (шаблон): число суставов с активным артритом;

- оценка активности болезни врачом по 100 мм ВАШ; 0 – минимальная активность, 10 см – максимальная активность, см приравнивали баллам;
- оценка состояния здоровья родителем/пациентом по 100 мм ВАШ; 0 – очень хорошее состояние, 10 см – очень плохое состояние, см приравнивали баллам;
- скорость оседания эритроцитов. Для формирования шкалы от 0 до 10 использовали формулу: $(\text{СОЭ} - 20)/10$. Значение менее 20 мм/ч оценивается как 0, а более 120 мм/ч – 10.

Ключ (интерпретация):

Итоговый индекс JADAS71 рассчитывается как сумма всех показателей (0 – 101).

Стадии неактивной болезни соответствует индекс JADAS71 < 1 балла.

Пояснения: нет

Приложение Г5

СРОКИ ПРОВЕДЕНИЯ КОНТРОЛЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ СЮА

N	МНН лекарственного средства	Сроки проведения контроля эффективности терапии <1>
1	Метотрексат	Через 3 и 6 месяцев с момента начала лечения. Далее – каждые 6 месяцев
2	Лефлуномид	Через 3 и 6 месяцев с момента начала лечения. Далее – каждые 6 месяцев
3	Тоцилизумаб	Через 3 и 6 месяцев с момента начала лечения. Далее – каждые 6 месяцев
4	Канакинумаб	Через 3 и 6 месяцев с момента начала лечения. Далее – каждые 6 месяцев
5	Ритуксимаб	Через 16-24 недели с момента начала лечения. Далее – каждые 6 месяцев
6	Адалимумаб	Через 3 и 6 месяцев с момента начала лечения. Далее – каждые 6 месяцев
7	Этанерцепт	Через 3 и 6 месяцев с момента начала лечения. Далее – каждые 6 месяцев
8	Голимумаб	Через 3 и 6 месяцев с момента начала лечения. Далее – каждые 6 месяцев

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