

УТВЕРЖДАЮ

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



С.И. Куцев

УТВЕРЖДЕНО

Решением Правления (Протокол № 16-02/2023 от
14.02.2023г.)

Президент Ассоциации детских ревматологов
чл.-корр. РАН, профессор, д.м.н., заведующий
ревматологическим отделением ФГАУ «НМИЦ
здоровья детей» Минздрава России, директор
КИДЗ им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый
МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)



Е.И. Алексеева

Клинические рекомендации

Семейная средиземноморская лихорадка (Наследственный семейный амилоидоз)

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

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

Год утверждения: **2023 (пересмотр каждые 3 года)**

Разработчик клинической рекомендации:

- Ассоциация детских ревматологов
- Ассоциация медицинских генетиков

УТВЕРЖДЕНЫ

- Ассоциацией детских ревматологов
14 февраля 2023 г.
- Ассоциацией медицинских генетиков
14 февраля 2023 г.

ОДОБРЕНЫ

Научно-практическим советом Министерства
Здравоохранения Российской Федерации
27 декабря 2022 г.

Оглавление

Список сокращений	4
Расшифровка примечаний	6
Термины и определения	7
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	9
1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	9
1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	9
1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	10
1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ)	10
1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	10
1.5.1. Критерии установления диагноза семейная средиземноморская лихорадка	11
1.6. Клиническая картина семейной средиземноморской лихорадки	14
2. Диагностика семейной средиземноморской лихорадки, медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики	16
2.1. Обследование пациентов с подозрением на семейную средиземноморскую лихорадку	16
2.1.1. Жалобы и анамнез	16
2.1.2. Физикальное обследование	18
2.1.3. Лабораторные диагностические исследования	28
2.1.4. Инструментальные диагностические исследования	35
2.1.5. Иные диагностические исследования	43
2.2. Обследование пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой с подозрением на гемофагоцитарный синдром	47
2.2.1. Физикальное обследование при подозрении на гемофагоцитарный синдром	48
2.2.2. Лабораторные диагностические исследования при подозрении на гемофагоцитарный синдром	50
2.2.3. Инструментальные диагностические исследования при подозрении на гемофагоцитарный синдром	51
2.2.4. Иные диагностические исследования при подозрении на гемофагоцитарный синдром	52
2.2.5. Критерии установления диагноза вторичный гемофагоцитарный синдром пациентам с семейной средиземноморской лихорадкой	53
2.3. Обследование пациентов с подтвержденным диагнозом семейная средиземноморская лихорадка в стадии активной болезни с целью назначения/коррекции терапии	53
2.3.1. Лабораторные диагностические исследования	53
2.3.2. Инструментальные диагностические исследования	60
2.3.3. Иные диагностические исследования	63
3. Лечение пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	68
3.1. Консервативное лечение	68
3.1.1. Основные принципы лечения семейной средиземноморской лихорадки	79
3.1.2. Лечение гемофагоцитарного синдрома у пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой	80
3.2. Хирургическое лечение	83
3.3. Немедикаментозное лечение	84
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов	84

5. Профилактика и диспансерное наблюдение пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики	86
5.1. Профилактика	86
5.2. Диспансерное наблюдение пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой в условиях стационара/дневного стационара, инициировавшего назначение патогенетической терапии	88
5.3. Диспансерное наблюдение пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой в амбулаторно-поликлинических условиях	117
5.4. Онконастороженность у пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой в условиях лечения ГИБП/иммунодепрессантами	134
6. Организация оказания медицинской помощи	138
6.1. Показания к госпитализации и выписке пациентов.	138
6.2. Нормативно-правовые документы, в соответствии с которыми оказывается медицинская помощь детям с семейной средиземноморской лихорадкой.	140
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)	141
7.1 Исходы и прогноз.....	143
Критерии оценки качества медицинской помощи.....	144
Список литературы	186
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке к пересмотру клинических рекомендаций	199
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	200
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов инструкции по применению лекарственного препарата	203
Приложение Б. Алгоритмы действий врача	204
Приложение В. Информация для пациента	210
Приложение Г1 – Г11. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях.....	218
Приложение Г1. Оценка эффективности терапии	218
Приложение Г2. Визуальная аналоговая шкала (ВАШ)	223
Приложение Г3. Шкала приверженности к лечению при семейной средиземноморской лихорадке.	224
Приложение Г4. Оценка ответа на лечение при семейной средиземноморской лихорадке по шкале FMF50	226
Приложение Г5. Индекс активности аутовоспалительных заболеваний AIDAI.....	227
Приложение Г6. Международная шкала тяжести семейной средиземноморской лихорадки ...	228
Приложение Г7. Оценка тяжести течения семейной средиземноморской лихорадки по Pras et al.	229
Приложение Г8. Индекс повреждений при аутовоспалительных заболеваниях (ADDI)	230
Приложение Г9. Критерии стадии неактивной болезни/ремиссии	233
Приложение Г10. Индекс активности болезни в 71 суставе (JADAS71).....	234

Список сокращений

- АВЗ** – Аутовоспалительные заболевания
- АГ** – Артериальная гипертензия
- АЛТ** – Аланинаминотрансфераза
- АСТ** – Аспаратаминотрансфераза
- АНФ** – Антинуклеарный фактор
- АНЦА** – Антинейтрофильные цитоплазматические антитела (антитела к цитоплазме нейтрофилов)
- АЦЦП** – Антитела к циклическому цитруллинсодержащему пептиду
- ББ** – Болезнь Бехчета
- ВАШ** – Визуальная аналоговая шкала
- ВЗК** – Воспалительные заболевания кишечника
- ГИБП** – Генно-инженерные биологические препараты (ингибиторы интерлейкинов L04AC, ингибиторы фактора некроза опухоли альфа L04AB)
- ГКС** – Глюкокортикостероиды
- ГФС** – Гемофагоцитарный синдром
- ДНК** – Дезоксирибонуклеиновая кислота
- ЖКТ** – Желудочно-кишечный тракт
- ЗФМ** – Затяжная фебрильная миалгия
- ИЛ** – Интерлейкин
- КТ** – Компьютерная томография
- КФК** – Креатинфосфокиназа
- ЛФК** – Лечебная физкультура
- МКБ** – Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем
- МРТ** – Магнитно-резонансная томография
- НПВП** – Нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты
- ОРИ** – Острая респираторная инфекция
- ПШГ** – Пурпура Шенлейна-Геноха
- ПЭТ** – Позитронная эмиссионная томография
- РДС** – Респираторный дистресс-синдром
- РС** – Рассеянный склероз
- РФ** – Ревматоидный фактор
- РФП** – Радиофармпрепарат
- САА** – Сывороточный амилоид А

СОЭ – Скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

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

ССЛ – Семейная средиземноморская лихорадка

УЗИ – Ультразвуковое исследование

УП – Узелковый полиартериит

ФК – Функциональный класс

ФНО – Фактор некроза опухоли

ХПН – Хроническая почечная недостаточность

ЦМВ – Цитомегаловирус

ЭГДС – Эзофагогастродуоденоскопия

ЭКГ – Электрокардиография

ЭхоКГ – Эхокардиография

ЮА – Юношеский артрит

ЮАС – Ювенильный анкилозирующий спондилоартрит

SINCA – Младенческое мультисистемное воспалительное заболевание

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

FCAS – Семейная холодовая крапивница

FMF – Семейная средиземноморская лихорадка

HLA-B27 – Антиген В27 главного комплекса гистосовместимости 1 класса

Ig G, M, A – Иммуноглобулин G, M, A

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

MWS – Синдром Макла-Уэллса

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

Per os – Через рот, перорально

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

Th – Т лимфоциты хелперы

TRAPS – Периодический синдром, ассоциированный с мутацией рецептора фактора некроза опухолей

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Молекулы главного комплекса гистосовместимости I класса (А, В, С) – представляют пептиды из цитоплазмы на поверхности клетки (включая вирусные пептиды при их наличии). Эти пептиды представляют собой фрагменты белков, разрушенных в протеосомах. Длина пептидов в среднем около 9 аминокислот. Чужеродные антигены привлекают Т-киллеры (также называемые CD8-положительными или цитотоксическими Т-

клетками), которые уничтожают клетку-носитель антигена. Молекулы этого класса присутствуют на поверхности всех типов клеток, кроме эритроцитов и клеток трофобласта.

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

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

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

Увеит – воспалительное заболевание сосудистой оболочки глаза.

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

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

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

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

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

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

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

Семейная средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь)/Familial Mediterranean Fever – наследственное моногенное аутовоспалительное заболевание (АВЗ) с аутосомно-рецессивным механизмом передачи, распространенное преимущественно среди представителей определенных этносов, проявляющееся периодически возникающими немотивированными приступами лихорадки и сопровождающееся сильными болями в животе и/или грудной клетки и другой симптоматикой, в сочетании со значительным повышением уровня острофазовых маркеров (СОЭ, СРБ, САА) в течение 12 - 72 часов [1–5].

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

Семейная средиземноморская лихорадка вызывается мутациями гена *MEFV*, расположенного на коротком плече 16-й хромосомы (16p13.3) и наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Ген *MEFV* экспрессируется преимущественно в гранулоцитах, состоит из 10 экзонов, регулирующих последовательность 781 аминокислотных остатков. В норме он кодирует белок, называемый пирин или маренострин, который экспрессируется циркулирующими нейтрофилами. Пирин относится к семейству транскрипционных факторов, определяется в цитоплазме миелоидных клеток, принимает участие в регуляции экспрессии провоспалительного цитокина ИЛ-1, обеспечивает снижение воспалительного ответа, вероятно, путем ингибирования активации и хемотаксиса нейтрофилов. Мутации гена приводят к синтезу дефектных молекул пирина; предполагают, что незначительные, неизвестные триггеры воспалительного ответа, которые в норме контролируются интактным пирином, не супрессируются, так как пирин дефектный. Клинические последствия включают спонтанные эпизоды преимущественно нейтрофильного воспаления в брюшной полости, а также в других местах.

Наиболее распространенная мутация – *M694V* (замена метионина на валин) – встречается у 80% обследованных с периодической болезнью, ассоциирована с тяжелым течением заболевания и высоким риском развития амилоидоза.

К настоящему времени известно 244 варианта мутаций гена *MEFV*.

Поскольку ССЛ является аутосомно-рецессивным заболеванием, для развития заболевания необходимо наличие носительства 2 патогенных мутаций на парных хромосомах: одинаковых – гомозиготность или разных – компаунд-гетерозиготность. Однако, заболевание может развиваться и у носителей одной патогенной мутации – гетерозигот. Доля гетерозигот среди больных ССЛ в различных популяциях составляет от 16,5% до 33,8%. Примерно у 10%

пациентов с достоверным диагнозом ССЛ мутации гена *MEFV* вообще не обнаруживаются. Большинство известных патогенных мутаций локализуется в 10 экзоне гена. Ряд мутаций локализован в экзонах 2, 3, 5, 9. Наиболее распространенными мутациями являются *p.M680I*, *p.M694V*, *p.M694I*, *p.K695R*, *p.V726A*, *p.A744S* и *p.R761H*. Мутации различаются по экспрессивности (патогенности). Наиболее экспрессивной мутацией, обуславливающей тяжесть течения и высокий риск неблагоприятного исхода, является мутация *p.M694V*. Ряд мутаций имеет неопределенное значение. Гомозиготность по наиболее распространенной в европейском регионе мутации *p.E148Q* может встречаться как у пациентов с клинически явной ССЛ, так и у здоровых индивидуумов [4–9].

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

ССЛ является самым распространенным в мире моногенным аутовоспалительным заболеванием (АВЗ). В мире зарегистрировано более 100 тысяч пациентов с ССЛ. Наиболее часто ССЛ встречается среди четырех этносов: еврей-сефарды (неашкеназские/североафриканские евреи), арабы, турки, армяне. Частота носительства мутантных аллелей в этих популяциях составляет 1 : 5 – 1 : 16, 1 : 56, 1 : 5 и 1 : 7, соответственно. Реже заболевание может встречаться и у представителей других этносов: народов Закавказья (азербайджанцы, грузины) и Северного Кавказа, народов Южной Европы (итальянцы, греки, испанцы и др.), народов Балканского полуострова. Описаны случаи ССЛ у японцев, аборигенного населения Индии, цыган и др. народов. Есть описание болезни у русских пациентов. В силу этого этнический фактор не является определяющим в постановке диагноза [3,5,10–12].

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

В МКБ-10 Семейная средиземноморская лихорадка кодируется в разделе «Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ» (E00-E90) – как Наследственный семейный амилоидоз без невропатии/Семейная средиземноморская лихорадка (E85.0).

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

В современной классификации моногенных (наследственных) и мультифакториальных АВЗ ССЛ представлена в рубрике «периодические рецидивирующие лихорадки» [13].

Общепринятой классификации заболевания нет. В большинстве стран используются различные критерии установления диагноза ССЛ.

1.5.1. Критерии установления диагноза семейная средиземноморская лихорадка

Для установления диагноза семейная средиземноморская лихорадка разработаны несколько вариантов диагностических критериев (табл. 1–5) [14–17].

Таблица 1. Диагностические критерии ССЛ (Тель-Хашомер) [14,15].

Большие критерии	Малые критерии
Эпизоды лихорадки + серозит (перитонит, плеврит, синовит)	Рецидивирующие атаки лихорадки
АА-амилоидоз при отсутствии другого предрасполагающего к нему заболевания	Рожеподобная эритема на коже
Терапевтический ответ на колхицин	Наличие ССЛ среди родственников первой линии родства
1. Определенный диагноз ССЛ требует наличия 2 больших или 1 большого и 2 малых критериев.	
2. Вероятный диагноз требует наличия 1 большого и 1 малого критерия.	

Таблица 2. Турецкие педиатрические критерии ССЛ [16].

Критерий	Определение
Лихорадка	Температура в аксиллярной области 38,0°C, продолжительность 6–72 часа, не менее 3-х эпизодов.
Боли в животе	Продолжительность 6–72 часа, не менее 3-х эпизодов.
Боли в грудной клетке	Продолжительность 6–72 часа, не менее 3-х эпизодов.
Артрит	Продолжительность 6–72 часа, не менее 3-х эпизодов, олигоартрит.
Наличие пациентов с ССЛ в семье	
Для постановки диагноза необходимо наличие 2 из 5 критериев.	

Таблица 3. Клинические диагностические/классификационные критерии ССЛ (EUROFEVER) [18].

Наличие признака	Баллы
Продолжительность эпизодов <2 дней	9
Боль в грудной клетке	13
Абдоминальная боль	9
Принадлежность к этносам Восточного Средиземноморья*	22
Принадлежность к этносам Северного Средиземноморья**	7
Отсутствие признака	Баллы
Афтозный стоматит	9
Уртикарная сыпь	15
Увеличение шейных лимфоузлов	10
Продолжительность эпизодов >6 дней	13
Пограничное значение (cut-off)	≥ 60
*Этносы Восточного Средиземноморья: турки, армяне, неашкеназские евреи, арабы.	
**Этносы Северного Средиземноморья: итальянцы, испанцы, греки.	

Оцениваемые клинические признаки должны быть связаны с типичной атакой ССЛ (применение данных критериев возможно только после исключения интеркуррентных инфекций и коморбидных заболеваний).

Критерии оцениваются путем суммирования баллов при наличии или отсутствии клинического признака, пороговым значением для постановки диагноза ССЛ является сумма более или равная 60 баллам.

Таблица 4. Новые классификационные критерии Eurofever/PRINTO для ССЛ при наличии молекулярно-генетического исследования [17].

Наличие подтверждающего генотипа* гена <i>MEFV</i> и минимум одного из следующих критериев:
<p>Длительность эпизодов – 1-3 дня</p> <p>Артрит</p> <p>Боли в грудной клетке</p> <p>Боли в животе</p>
ИЛИ наличие неподтверждающего генотипа†‡ гена <i>MEFV</i> и по меньшей мере 2 из следующих критериев:
<p>Длительность эпизодов – 1-3 дня</p> <p>Артрит</p> <p>Боли в грудной клетке</p> <p>Боли в животе</p>
<p>Пациент с подтвержденным повышением острофазовых показателей воспаления (СОЭ, или СРБ, или САА) четко коррелирующих с клиническими проявлениями атаки (1), (2) при тщательном исключении возможных маскирующих болезней (онкологические, инфекционные, аутоиммунные и другие врожденные аномалии иммунного ответа), при длительности анамнеза заболевания не менее 6 мес. может расцениваться как пациент с наследственной периодической лихорадкой.</p> <p>*Патогенные или вероятно патогенные варианты (гетерозиготные при аутосомно-доминантном типе наследования болезни; гомозиготные или биаллельные компаунд гетерозиготные варианты в трансположении (генотип с двумя различными мутантными аллелями в одном локусе – при аутосомно-рецессивном типе наследования болезни).</p> <p>†Варианты неопределенной клинической значимости (VUS). Доброкачественные или вероятно доброкачественные варианты исключаются.</p> <p>‡Компаунд гетерозиготные варианты в трансположении в случае выявления одного патогенного варианта гена <i>MEFV</i> и одного варианта неопределенной клинической значимости, или биаллельный вариант неопределенной клинической значимости (VUS), или гетерозигота в случае выявления одного патогенного варианта гена <i>MEFV</i>.</p>

Таблица 5. Клинические классификационные критерии ССЛ Eurofever/PRINTO [17]*

Не менее 6 из 9 критериев:
Наличие
Принадлежность к Восточному Средиземноморскому этносу Длительность эпизодов 1-3 дня Боли в грудной клетке Боли в животе Артрит
Отсутствие
Афтозного стоматита Уртикарной сыпи Макуло-папулезной сыпи Болезненных лимфатических узлов

*Данные критерии могут быть использованы в качестве возможного инструмента для направления пациента с подозрением на ССЛ для проведения молекулярно-генетического анализа или в качестве критериев классификации в случае, если проведение генетического тестирования невозможно.

В РФ используется классификация ССЛ, разработанная Арутюняном В.М., и Акопяном Г.С. (табл. 6) [1].

Таблица 6. Классификация ССЛ (Проблемная комиссия Ереванского ГМУ им. М.Гераци) [1]

По клинической форме:
1. Абдоминальная форма 2. Торакальная форма 3. Смешанная форма
По дополнительным клиническим проявлениям:
1. Почечный синдром 2. Суставной синдром 3. Неврологический синдром 4. Эндокринопатический синдром 5. Кожный синдром
По течению:
1. Частые приступы (2 раза в 1 месяц и более) 2. Приступы умеренной частоты; 3. Редкие приступы (2 раза в 1 год и реже)
По активности процесса:
1. Стадия обострения 2. Относительная ремиссия 3. Ремиссия (отсутствие приступов в течение 1 года)

1.6. Клиническая картина семейной средиземноморской лихорадки

Для любой формы ССЛ характерны: хроническое, рецидивирующее течение, тяжелое состояние во время приступа и ощущение полного здоровья при ремиссиях различной длительности; стереотипность приступов, различающихся лишь по тяжести и длительности (чаще – 1-4 суток), не оставляющих выраженных анатомических изменений; единство неспецифических сдвигов при лабораторных исследованиях.

Для ССЛ характерны: рецидивирующие эпизоды лихорадки и перитонита, иногда с плевритом, перикардитом, сыпью, артритом, миалгиями. У большинства пациентов ССЛ протекает в виде абдоминальной, реже – торакальной или смешанной формы. Очень редко развивается рецидивирующий асептический менингит Моллара, нарушения мозгового кровообращения. ССЛ может сочетаться с другими иммуноагрессивными заболеваниями: узелковым полиартериитом, геморрагическим васкулитом (пурпура Шенлейна-Геноха), болезнью Бехчета, ювенильным артритом, воспалительными заболеваниями кишечника, рассеянным склерозом, увеитом. Фактором риска развития такого сочетания является мутация в гене *MEFV – M694V* [19–22].

ССЛ также может протекать с изолированным сакроилеитом, который по своим характеристикам отличается от ювенильного спондилоартрита (более высокие маркеры воспаления, более редкое развитие поражения позвоночника и энтезитов, а также выявление HLA-B27) и ювенильным спондилоартритом [23,24]

При длительном некомпенсированном течении заболевания могут появиться признаки почечной недостаточности в связи с развитием АА амилоидоза.

Поражение почек при ССЛ проходит несколько стадий:

- Преклиническая стадия: амилоид присутствует в интермедиарной зоне и по ходу прямых сосудов пирамидок, развивается отек и очаги склероза. Эта стадия длится 3-5 лет.
- Протеинурическая (альбуминурическая) стадия – амилоид появляется в мезангии, в петлях капилляров, в пирамидах и корковом веществе гломерул, в сосудах. Развиваются склероз и атрофия нефронов, гиперемия и лимфостаз. Почки увеличены в размерах и плотные, матовые, серо-розового цвета. Протеинурия в начале выражена умеренно, может в какой-то период быть преходящей, уменьшаться и увеличиваться, затем становится стойкой (стадия перемежающейся протеинурии). Протеинурия в этой стадии может быть селективной и неселективной. Продолжительность этой стадии 10-13 лет.
- Нефротическая (отечная, отечно-гипотоническая) стадия – амилоидно-липидный нефроз. Амилоид откладывается во всех отделах нефрона.

Развиваются склероз и амилоидоз мозгового слоя, при этом корковый слой без выраженных склеротических изменений. Почки увеличены в размерах, плотные (большая сальная почка). Клинически эта стадия проявляется классическим нефротическим синдромом со всеми его признаками: массивная протеинурия (более 3-5 граммов в сутки), гипопроteinемия с гипоальбуминемией, гиперхолестеринемия, липидурия с отеками до степени анасарки. В мочевом осадке – гиалиновые, а по мере нарастания протеинурии – зернистые цилиндры, микро-, макрогематурия лейкоцитурия без пиелонефрита. Длительность этой стадии до 6 лет.

- Уремическая (терминальная, азотемическая) стадия – амилоидная, «сморщенная почка». Почка уменьшена в размерах, плотная, с рубцами. Развивается хроническая почечная недостаточность, которая мало отличается от ХПН при других хронических заболеваниях почек. Считается, что в отличие от гломерулонефрита, при котором ХПН протекает с полиурией и может сопровождаться уменьшением отеков, при амилоидозе азотемия развивается на фоне низкого артериального давления и нефротического синдрома [25,26].

ХПН в своем развитии проходит несколько стадий:

- Латентная стадия: клинические проявления могут полностью отсутствовать. Изменения могут быть выявлены случайно при обследовании. Иногда пациент может отмечать повышенную утомляемость или общую слабость.
- Компенсированная стадия: чаще возникает общая слабость, утомляемость наблюдается при повседневных физических нагрузках; увеличивается количество выделяемой мочи (полиурия) более 2 литров в сутки; беспокоит учащенное ночное мочеиспускание (никтурия); возникают отеки на лице, в области вокруг глаз.
- Интермиттирующая стадия: развиваются выраженная слабость, постоянная сонливость; возникают тошнота, рвота; сухость во рту и сухость кожных покровов; понижение аппетита; горечь во рту; выраженные отеки на лице; мышечные подергивания ног (синдром беспокойных ног); повышение артериального давления; подкожные кровоизлияния, носовые кровотечения, анемия, связаны с тем, что нарушается система кроветворения в почечной ткани; частые респираторные заболевания.
- Терминальная (декомпенсированная) стадия; отмечаются снижение массы и температуры тела; потеря аппетита; запах ацетона изо рта; диарея, рвота; резкие перемены настроения; выраженный запах мочи от больного; одышка; отечный

синдром; выраженная анемия и нарушения свертываемости крови (кровотечения); при значительных нарушениях может возникнуть кома; развивается пневмония воспаления.

Классификация и стратификация стадий ХБП по уровню СКФ представлены в табл. 7 и 8.

Таблица 7. Классификация и стратификация стадий ХБП по уровню СКФ [27].

Обозначение стадий ХБП	Характеристика глобальной функции почек	Уровень СКФ, мл/мин/1,73 м ²
C1	Высокая или оптимальная	>90
C2	Незначительно сниженная	60-89
C3a	Умеренно сниженная	45-59
C3б	Существенно сниженная	30-44
C4	Резко сниженная	15-29
C5	Терминальная почечная недостаточность	<15

Таблица 8. Градации альбуминурии (мг/сутки) [27].

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

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

2. Диагностика семейной средиземноморской лихорадки, медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

2.1 Обследование пациентов с подозрением на семейную средиземноморскую лихорадку

2.1.1. Жалобы и анамнез

- Рекомендуется провести анализ жалоб всем пациентам с целью выявления клинических особенностей ССЛ [1–4,10,11,28–30].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: пациенты и их родители могут жаловаться на: периодически повторяющиеся подъёмы температуры тела до 38-40°C, сопровождающиеся болями в животе от умеренных до сильных (картина «острого живота»), иногда сопровождающиеся диареей, и/или болями в грудной клетке, усиливающимися при вдохе; высыпания на коже; припухлость, боли и ограничение движений в суставах; интенсивные боли в мышцах, в ряде случаев приводящие к обездвиженности; отечность и боли в области мошонки у мальчиков; головную боль, светобоязнь,

слезотечение, нарушение сна, шум в голове и ушах; отеки на лице и ногах, руках, брюшной стенке, крестце, в области гениталий.

Также необходимо оценивать жалобы, которые характерны для других аутоиммунных заболеваний, с которыми может сочетаться ССЛ (ЮА, ЮАС, ВЗК, увеит, УП, пурпура Шенлейна-Геноха, рассеянный склероз, увеит).

- Рекомендуется провести анализ наследственного анамнеза всем пациентам с целью выявления сходных случаев заболевания у родственников [1–5,10,11,28–30].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *при сборе семейного анамнеза необходимо установить наличие/отсутствие близкородственного брака у родителей пациента, наличие подтвержденной ССЛ или похожей клинической картины у родственников; принадлежность к этнической группе с повышенным риском развития ССЛ.*

- Рекомендуется провести анализ анамнеза заболевания всем пациентам с целью выявления особенностей течения патологического процесса [1–5,10,11,28–31].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *необходимо выяснить возраст дебюта заболевания, что предшествовало появлению первых симптомов и дальнейшим приступам, отмечалась ли периодичность эпизодов, сохранение симптомов в межприступный период, а также все результаты всех обследований, выполненных с манифестации заболевания. Семейная средиземноморская лихорадка дебютирует, как правило, в детском возрасте, чаще до 10 лет (75% пациентов). У небольшой части пациентов возможен дебют на 1 году жизни. Интервалы между атаками варьируют от нескольких дней до нескольких лет, но наиболее типичным является интервал 3-5 недель.*

- Рекомендуется провести анализ наличия продромы («ауры») перед развитием приступа всем пациентам с целью выявления характерных признаков ССЛ [28,29].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *для продромы, перед развитием приступа ССЛ, характерны слабость; дискомфорт в области живота; раздражительность; головокружение, иногда рвота.*

- Рекомендуется провести анализ особенностей течения атаки всем пациентам с целью выявления характерных признаков ССЛ [2,1,3–5,28–30].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: для атаки ССЛ характерны: периодически повторяющийся подъем температуры тела до 38-40°C; боль в животе; боль в грудной клетке, усиливающаяся при вдохе; боль в коленных, голеностопных или тазобедренных суставах длительностью 7-10 дней; мышечные боли на фоне лихорадки; кожная сыпь; отеки; головная боль.

2.1.2. Физикальное обследование

- Рекомендуется проводить термометрию всем пациентам с целью оценки выраженности и характера лихорадки [1–5,10,11,32,33].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: для атаки ССЛ характерны периодически повторяющийся подъем температуры тела до 38-40°C; боль в животе; боль в грудной клетке, усиливающаяся при вдохе; боль в коленных, голеностопных или тазобедренных суставах длительностью 7–10 дней; мышечные боли на фоне лихорадки; кожная сыпь; отеки; головная боль.

- Рекомендуется провести оценку общего состояния всем пациентам с целью последующего динамического мониторинга [1–5,10,11,30,32,33].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: во время атаки состояние детей среднетяжелое, тяжелое. Нередко ребенок кричит от боли в животе, в грудной клетке, суставах и мышцах, не может перевернуться в постели, отмечается скованность и слабость. Во внеприступный период состояние детей удовлетворительное.

- Рекомендуется провести осмотр кожных покровов и слизистых оболочек всем пациентам с целью выявления сыпи и признаков васкулита, поражения слизистых [1–5,10,11,21,30,32,33].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: возможно развитие характерных рожеподобных высыпаний: красное болезненное горячее пятно, обычно располагающееся на латеральной поверхности голеностопного сустава и стопы. При сочетании ССЛ с пурпурой Шенлейна-Геноха может развиваться геморрагическая сыпь (петехиальная, экхимозы), при сочетании с узелковым полиартериитом – локальные ангионевротические отеки, сетчатое/древовидное ливедо, некрозы, гангрены; при сочетании с сЮА – пятнистая, пятнисто-папулезная, линейная сыпь, максимально выраженная на высоте лихорадки; с болезнью Крона – стоматит, узловатая эритема; с болезнью Бехчета – узловатая

эритема, папуло-пустулезные высыпания, фолликулит, язвы в полости рта, на половых органах

- Рекомендуется провести осмотр и пальпацию лимфатических узлов всем пациентам с целью выявления патологических изменений [1–5,10,11,30–34].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *у большинства пациентов с ССЛ лимфатические узлы не увеличены. При сочетании ССЛ с сЮА, с васкулитами может выявляться генерализованная лимфаденопатия.*

- Рекомендуется провести анализ жалоб, осмотр, перкуссию и пальпацию органов сердечно-сосудистой системы всем пациентам с целью выявления физикальных признаков ее поражения [34–36].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *перикардит развивается у ≤ 1 пациентов с ССЛ, сопровождается одышкой, болью в грудной клетке, усиливающейся в горизонтальном положении, иррадиирующей в спину, плечи, шею. 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. При сочетании ССЛ с ЮАС может развиваться аортит с недостаточностью аортального клапана, сопровождающейся систолическим шумом в точке его проекции; при сочетании ССЛ с сЮА – миоперикардит.*

При сочетании ССЛ с УП на высоте активности узелкового периартериита почти у всех больных отмечается кардиальный синдром. Развиваются коронарит вплоть до инфаркта миокарда, миокардит, реже – перикардит; недостаточность клапанов. При обследовании выявляется расширение границ сердца, аускультативно – приглушенность сердечных тонов, тахикардия, органический шум над митральным и/или аортальным клапанами.

Для УП характерен синдром артериальной гипертензии (АГ), обусловленной ишемией юкстагломерулярного аппарата почек с нарушением механизма в системе ренин-ангиотензин-альдостерон. Тяжесть состояния детей и серьезность прогноза обусловлены стойко повышенным АД, величина которого составляет 140/90 – 180/120 мм, а иногда достигает 220/110 – 240/170 мм. В активном периоде болезни у детей с синдромом АГ нередко возникают нарушения мозгового кровообращения. При

прогрессировании процесса АГ приобретает злокачественный характер, появляются признаки отека мозга, иногда развивается хроническая почечная недостаточность, возможны кровоизлияние в мозг и разрыв почки.

- Рекомендуется провести анализ жалоб, осмотр, перкуссию и пальпацию органов дыхательной системы всем пациентам с целью выявления физикальных признаков ее поражения [21,30–34].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *плеврит развивается у 30% пациентов с ССЛ, может проявляться болью в грудной клетке, признаками дыхательной недостаточности: одышкой, втяжением уступчивых мест грудной клетки, эпигастральной области, мест прикрепления диафрагмы к реберной дуге; цианозом. При перкуссии легких могут определяться: нормальный перкуторный, с коробочным оттенком, притупление перкуторного звука в задненижних отделах легких; при аускультации – шум трения плевры, ослабление дыхания в задненижних отделах легких.*

При сочетании ССЛ с бронхиальной астмой у пациентов могут наблюдаться приступы бронхиальной обструкции, экспираторная одышка, при аускультации у маленьких детей – сухие свистящие и влажные хрипы, у подростков – сухие свистящие хрипы.

При сочетании ССЛ с узелковым полиартериитом/пурпурой Шенлейна-Геноха, болезнью Бехчета с поражением легких могут наблюдаться одышка смешанного типа; кашель со скудным отделяемым, бронхоспазм (при УП), кровохарканье, боли в грудной клетке; нарастающая дыхательная недостаточность; перкуторный звук с коробочным оттенком, участками притупления; аускультативно – крепитирующие хрипы.

- Рекомендуется провести анализ жалоб, осмотр, перкуссию и пальпацию органов пищеварительной системы всем пациентам с целью выявления физикальных признаков ее поражения [37–40].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *повышение температуры тела у пациентов с ССЛ обычно сопровождается симптомами перитонита. Боль в животе (как правило, начинающаяся в одном квадранте и распространяющаяся на весь живот) отмечается примерно у 95% пациентов и может варьировать по тяжести от атаки к атаке. При осмотре ребенка на пике атаки выявляется снижение перистальтики, увеличение*

живота, напряжение мышц передней брюшной стенки и симптомы раздражения брюшины, которые невозможно отличить от перфорации внутреннего органа.

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

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

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

При сочетании ССЛ с болезнью Бехчета, УП наблюдаются боли в животе, тошнота, рвота, диарея и желудочно-кишечное кровотечение.

- Рекомендуется провести анализ жалоб, осмотр и пальпацию суставов всем пациентам с целью выявления активного артрита [1–5,10,11,22–24,30–34,41] .

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *у 25% пациентов с ССЛ развивается артрит, характеризующийся стерильным синовиальным выпотом; поражаются преимущественно коленные, голеностопные и тазобедренные суставы, но могут возникать в плечевых, височно-челюстных или грудинно-ключичных суставах. Поражение, как правило, моно(олиго)артикулярное. Приблизительно у 75% пациентов с ССЛ суставные приступы возникают внезапно и могут быть спровоцированы незначительной травмой или усилием, например, длительной ходьбой. Артрит при ССЛ характеризуется поражением одного из крупных суставов нижней конечности, сопровождается фебрильной лихорадкой $\geq 39^{\circ}\text{C}$. Указанные явления достигают своего пика в течение 24-48 часов с их последующим постепенным исчезновением у большинства пациентов. Примерно в 5% случаев наблюдаются затяжные приступы артрита. Суставной синдром в отличие от других проявлений ССЛ может сохраняться во внеприступном периоде.*

ССЛ может сочетаться с полиартикулярным, олигоартикулярным, системным юношеским артритом (ЮАС) и энтезитным артритом.

При олигоартикулярном ЮА развивается асимметричный суставной синдром, с преимущественным поражением суставов нижних конечностей; при полиартрите – симметричный суставной синдром.

Спондилоартрит необходимо заподозрить у пациентов с ССЛ с олигоартритом, воспалительными болями в спине и энтезопатиями, возникшими у детей в возрасте старше 6 лет.

Суставной синдром при ЮАС, как правило, асимметричный. Периферические суставы поражаются у 82% больных, суставы верхних конечностей – у 16%, дистальные суставы поражаются чаще, чем проксимальные. У 75% больных развивается олигоартрит, у 25% – полиартрит. Характерны вовлечение в процесс одного или обоих коленных суставов, голеностопных суставов, мелких суставов стоп и пальцев ног; развитие тарзита, сопровождающегося болью, скованностью, нарушением функции; поражение I метатарзофалангового сустава с формированием hallus valgus. Часто в процесс вовлекаются плечевые, челюстно-височные и грудино-ключичные суставы, редко – тазобедренные, крайне редко – мелкие суставы кистей рук. Боль в грудино-ключичных и ключично-акромиальных суставах в сочетании с болью в ключице может приводить к нарушению экскурсии грудной клетки. При сочетании ССЛ с болезнью Бехчета могут наблюдаться артралгии и/или не деформирующий олигоартрит; с УП – боли в крупных и мелких суставах; отеки в области крупных суставов с симметричным поражением без развития стойкой деформации.

- Рекомендуется проверить объем пассивных и активных движений в суставах всем пациентам с артралгиями/артритом с целью выявления функциональной недостаточности [30,42].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

Оценивают объем движений:

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

- противоположной кистью сзади, снять самостоятельно рубашку, майку, причесаться.*
- *Локтевые суставы. Попросить: положить кисти на плечи (в норме угол сгибания не более 20°), разогнуть руку в локтевом суставе (в норме – не менее 180°), проверить пронацию и супинацию (в норме 90°).*
 - *Лучезапястные суставы. Проверить: тыльное сгибание (в норме – 70°), ладонное сгибание (в норме – 90°).*
 - *Мелкие суставы кистей рук. Попросить: собрать пальцы в кулак (кулак должен быть плотным), снять самостоятельно носки и колготки, расстегнуть и застегнуть пуговицы. В норме пальцы легко касаются ладони.*
 - *Тазобедренные суставы: проверить отведение (не менее 140°), приведение (должен коснуться бедрами и коленями груди), ротация наружная и внутренняя (в норме – не менее 40-45°).*
 - *Проба на внутреннюю ротацию в тазобедренных суставах. При этом ребёнок лежит на спине с согнутыми под углом 90° тазобедренными и коленными суставами. Держа колени вместе, поворачивают голени кнаружи.*
 - *Почти при всех заболеваниях тазобедренных суставов в первую очередь изменяется внутренняя ротация.*
 - *Коленные суставы. Попросить: согнуть ноги в коленных суставах (должен достать пяткой до ягодицы), сесть на колени и опустить ягодицы на пятки, разогнуть коленные суставы (угол 180°), присесть на корточки.*
 - *Проверить симптом баллотации надколенника.*
 - *Нижние конечности сгибают в коленных суставах. Обычно касание пятками ягодиц происходит без труда. Максимально разгибают нижние конечности в коленных суставах в положении ребёнка на спине.*
 - *Суставы стоп, голеностопные суставы. Проверить: тыльное сгибание (в норме – угол 45°), подошвенное разгибание (в норме – угол 20°), супинация (поворот стопы внутрь – 30°), пронация (поворот стопы кнаружи – 20°). Попросить: встать на цыпочки и пройти, встать на пятки и пройти (в норме ребенок должен сделать это без затруднений). Наблюдают за асимметрией при перемещении лодыжек в разных направлениях. Заметное ограничение сгибания выявляют обычно без затруднений, даже при отсутствии видимой припухлости суставов.*
- *Рекомендуется провести осмотр суставов осевого скелета всем пациентам с целью выявления патологических изменений [23,24].*

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: суставы осевого скелета вовлекаются в процесс на поздних стадиях болезни. У детей с сакроилеитом боль может возникать при прямом надавливании на один или оба крестцово-подвздошных сустава, на таз. Также может определяться припухлость в области крестца. При поражении позвоночника выявляются сглаженность поясничного лордоза, усиление грудного кифоза, увеличение расстояния от головы до стены при проведении диагностических проб, исчезновение физиологических изгибов позвоночника и ригидность в различных его отделах. Поражение грудного отдела позвоночника может приводить к ограничению экскурсии грудной клетки. На поздних стадиях болезни, как правило, во взрослом возрасте развивается «поза просителя».

Сакроилеит в редких случаях развивается при болезни Бехчета.

- Рекомендуется оценить подвижность позвоночника, экскурсию грудной клетки всем пациентам с олигоартритом, асимметричным полиартритом и/или воспалительными болями в спине с целью выявления патологических изменений [24].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: оценка функциональных проб Томайера, Отта, Шобера, Зацепина, Форестье, пробы подбородок-грудина.

Определение болезненности по ходу остистых отростков позвоночника и в паравертебральных точках.

Симптом Зацепина – болезненность при надавливании у места прикрепления к позвонкам X–XII ребер в связи с воспалительным процессом в реберно-позвонковых сочленениях.

Симптом Форестье – для определения формы осанки. Больной стоит спиной к стенке, прикасаясь к ней пятками, туловищем, головой. В норме к стенке должны прикасаться пятки, лопатки, затылок. У больных анкилозирующим спондилоартритом и болезнью Форестье вследствие развития кифоза не будет соприкосновения в какой-либо точке.

Определение подвижности в шейном отделе позвоночника. От СVII отмеряют вверх 8 см и делают отметку. Затем просят больного максимально наклонить голову вниз и снова измеряют это расстояние. У здоровых лиц оно увеличивается на 3 см. При поражении шейного отдела позвоночника это расстояние увеличивается незначительно или вообще не меняется. У больных с анкилозирующим спондилоартритом, с короткой шеей проба не информативна.

Проба подбородок-грудина: здоровый человек свободно дотрагивается подбородком до грудины. При поражении шейного отдела позвоночника остается расстояние между подбородком и грудиной при максимальном наклоне головы вперед.

Проба Отта – для определения подвижности в грудном отделе позвоночника. От СVII вниз отмеряют 30 см и делают отметку. Затем расстояние между указанными точками измеряют повторно при максимальном наклоне обследуемого вперед. У здоровых людей это расстояние увеличивается на 4-5 см, а у больных анкилозирующим спондилитом практически не изменяется.

Определение ограничения дыхательных экскурсий грудной клетки – для выявления патологического процесса в реберно-позвоночных суставах. Измерение производится сантиметровой лентой на уровне IV ребра. В норме разница окружности грудной клетки между максимальным вдохом и выдохом составляет 6-8 см. При развитии анкилоза реберно-позвоночных суставов эта разница уменьшается до 1-2 см. При наличии эмфиземы легких проба не информативна.

Проба Шобера – для выявления ограничения подвижности в поясничном отделе позвоночника. От LV откладывают вверх 10 см и делают отметку. При максимальном наклоне вперед у здоровых лиц это расстояние увеличивается на 4-5 см, а при поражении поясничного отдела позвоночника практически не меняется.

Проба Томайера – для оценки общей подвижности позвоночника. Определяется путем измерения в сантиметрах расстояния от III пальца вытянутых рук до пола при максимальном наклоне вперед. Это расстояние в норме равно «0» и увеличивается при ограничении сгибания позвоночника. исключения юношеского артрита, туберкулеза костей, остеомиелита, доброкачественных и злокачественных опухолей, метастазов в кости.

- Рекомендуется всем пациентам с олигоартритом, асимметричным полиартритом и/или жалобами на воспалительные боли в спине определить наличие энтезитов с целью установления диагноза [24].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: энтезиты (воспалительные изменения в местах прикрепления связок, сухожилий и фасций к костям) – патогномоничный признак артрита, ассоциированного с энтезитом, позволяющий провести дифференциальный диагноз с другими вариантами ЮА. Энтезиты типичны для ЮАС развиваются чаще, чем при АС. Они проявляются сильной болью и выраженной функциональной недостаточностью суставов и бывают наиболее серьезной жалобой ребенка.

При осмотре определяется выраженная локальная болезненность в области надколенника (на 10, 14 и 18 ч), бугристости большеберцовой кости; в месте прикрепления ахиллова сухожилия и подошвенного апоневроза к бугру пяточной кости; подошвенного апоневроза к основанию пятой метатарзальной кости; в области головок метатарзальных костей; больших трохантеров бедренных костей; верхнего переднего гребня подвздошной кости; лонного сочленения; седалищного бугра и редко в области верхних конечностей. Возможно развитие дактилита.

- Рекомендуется оценить походку всем пациентам с артралгиями/артритом с целью выявления характера ее нарушения [30,42].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *походка, как правило, нарушается при сочетании ССЛ с ЮА.*

Варианты походки при поражении суставов:

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

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

При сочетании ССЛ с РС могут выявляться нарушения походки и равновесия (вплоть до невозможности самостоятельно ходить), статической и динамической атаксии.

- Рекомендуется провести анализ жалоб, осмотр и пальпацию мышечной системы всем пациентам с целью выявления характера ее поражения [1–5,10,11,31–34].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *у носителей мутации p.M694V может развиваться затяжная фебрильная миалгия (ЗФМ) – ассоциированный с ССЛ васкулит, характеризующийся затяжными сильными (иногда обездвиживающими) мышечными болями (1 месяц и более), на фоне фебрильной лихорадки, которые могут сочетаться с болями в животе, диареей, при нормальных значениях КФК.*

При сочетании ССЛ с ЮА выявляется атрофия мышц, расположенных проксимальнее пораженного сустава, мышечные контрактуры; с РС – мышечная слабость и спастичность.

При сочетании ССЛ с болезнью Бехчета выявляется миопатия, миозит; с УП – выраженные миалгии преимущественно в икроножных мышцах.

- Рекомендуется провести анализ жалоб, осмотр и пальпацию мочеполовой системы всем пациентам с целью выявления характера ее поражения [1–5,10,11,22,30–34].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *у пациентов мужского пола могут развиваться боли, отек и покраснение мошонки; в редких случаях развивается не амилоидное поражение почек (нефрит), которое может проявляться нефротическим синдромом (отеки, снижение диуреза, протеинурия, гиперлипидемия, гипоальбуминемия, диспротеинемия); при развитии/прогрессировании амилоидоза почек может быть олигурия; появляются отеки на лице, нижних конечностях, вплоть до анасарки.*

При сочетании ССЛ с болезнью Бехчета на гениталиях могут выявляться язвы.

При сочетании ССЛ с РС пациенты могут жаловаться на задержку мочеиспускания, императивные позывы в сочетании с трудностью опорожнения мочевого пузыря.

- Рекомендуется у всех пациентов с частыми приступами, длительными воспалительными изменениями в суставах перед назначением патогенетической терапии исключить заболевания, которые могут протекать с похожей клинической симптоматикой [43].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

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

2.1.3. Лабораторные диагностические исследования

- Рекомендуется проведение общего (клинического) анализа крови развернутого всем пациентам с целью оценки активности заболевания и выявления патологических изменений [44].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: при активной атаке ССЛ выявляются: лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом влево, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), возможен тромбоцитоз.

Аналогичные воспалительные изменения показателей общего (клинического) анализа крови наблюдаются при активном течении ЮА, ЮАС, узелкового полиартериита, болезни Бехчета. Однако, в отличие от ССЛ лабораторные показатели нормализуются, как правило, только при назначении ГКС и/или иммунодепрессантов, и/или ГИБП.

Одно-, двух-, трехростковая цитопения может развиваться вследствие токсического влияния нестероидных противовоспалительных препаратов, а также при развитии вторичного гемофагоцитарного синдрома (ГФС), который у пациентов с ССЛ наблюдается редко.

В межприступный период показатели общего (клинического) анализа крови соответствуют референсным значениям.

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

- Рекомендуется исследование коагулограммы (ориентировочное исследование системы гемостаза) с определением протромбинового индекса, активности антитромбина III; уровня плазминогена и фибриногена, концентрации Д-димера, уровня растворимых фибринмономерных комплексов в крови, протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме, активированного частичного тромбопластинового времени, тромбинового времени в крови, фактора фон Виллебранда всем пациентам с целью оценки состояния системы гемостаза [45–50].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: в период атаки ССЛ наблюдается повышение концентрации фибриногена крови; при сочетании ССЛ с узелковым полиартериитом, сЮА –

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

Для УП, болезни Бехчета, пурпуры Шенлейна-Геноха также характерны изменения в коагулограмме по типу гиперкоагуляции.

- Рекомендуется проведение анализа крови биохимического общетерапевтического с определением уровней общего белка, альбумина, общего билирубина, свободного (неконъюгированного) и связанного (конъюгированного) билирубина, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, глюкозы, ферритина, триглицеридов, холестерина, калия, натрия, общего кальция в крови; активности ЛДГ, креатинкиназы, АСТ, АЛТ, ГГТ, амилазы, ЩФ крови, железа сыворотки крови всем пациентам с целью выявления патологических изменений [51–56].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

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

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

Повышение концентрации общего белка наблюдается при развитии амилоидоза; снижение концентрации альбумина, общего белка, повышение концентрации холестерина – при развитии нефротического синдрома; повышение концентрации мочевины, креатинина сыворотки крови, снижение скорости клубочковой фильтрации – при развитии почечной недостаточности вследствие амилоидоза.

- Рекомендуется определение уровня иммуноглобулинов крови, содержания антител к антигенам ядра клетки и ДНК в сыворотке крови; ревматоидного фактора (РФ), антител к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА), антицентромерных антител в крови, антител к РНК, антител к циклическому цитруллиновому пептиду (АЦПП) в крови; антинуклеарных антител к Sm-антигену; антител к Scl-70, уровня С3, С4 фракции комплемента всем пациентам с целью исключения первичного

иммунодефицита, подтверждения/исключения наличия других ревматических болезней [30,57–59].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: при ССЛ концентрация иммуноглобулинов крови М и G, С3, С4 фракций комплемента в пределах нормы или повышены. Концентрация антител к антигенам ядра клетки и ДНК; РФ, АНЦА, антицентромерных антител, антител к РНК, АЦЦП; антинуклеарных антител к Sm-антигену, антител к Scl-70 не повышена. РФ и/или АЦЦП могут выявляться при сочетании ССЛ с серопозитивным ЮА, АНЦА – с узелковым полиартериитом.

При персистенции уртикарных высыпаний необходимо определять антитела к С1Q для исключения гипокплементарного васкулита.

- Рекомендуется определение уровня антистрептолизина-О в сыворотке крови всем пациентам с целью исключения/подтверждения инфицированности β гемолитическим стрептококком группы А [60].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

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

- Рекомендуется определение уровня СРБ сыворотки крови всем пациентам с целью определения активности заболевания [57–59].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: уровень СРБ сыворотки крови значительно повышен при активном течении ССЛ, а также при активном течении ЮА, УП, болезни Бехчета.

- Рекомендуется определение антигена HLA-B27 методом проточной цитофлуориметрии всем пациентам с целью подтверждения/исключения генетической предрасположенности к развитию спондилоартропатий [61].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: в ряде случаев возможно сочетание с HLA-B27.

- Рекомендуется проведение общего (клинического) анализа мочи, анализа мочи по Нечипоренко, определение альбумина и количества белка в суточной моче всем пациентам с целью исключения болезней почек, других ревматических, неревматических болезней и ятрогенных осложнений, выявления первых симптомов вторичного амилоидоза почек [44,62].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: при развитии амилоидоза выявляются: протеинурия, липидурия, в мочевом осадке – гиалиновые, а по мере нарастания протеинурии – зернистые цилиндры и; возможны микро- и макрогематурия, лейкоцитурия при отсутствии пиелонефрита. Поражение почек может развиваться при сочетании ССЛ с УП. Пурпурой Шенлейна-Геноха, болезнью Бехчета с типичными изменениями в общем (клиническом) анализе мочи (гематурия, протеинурия, цилиндрурия).

- Рекомендуется проведение комплекса исследований функции почек с целью определения степени ее нарушения пациентам с клиническими/лабораторными признаками поражения почек [1,2,5,11,63–65].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –4)

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

- Рекомендуется проведение комплекса исследований с целью диагностики и оценки степени тяжести почечной недостаточности пациентам с клиническими/лабораторными признаками нефротического синдрома/почечной недостаточности [1,2,5,11,27,51].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –5)

- Рекомендуется проведение молекулярно-генетического исследования – комплекса исследований для диагностики криопирин-ассоциированных синдромов всем пациентам с целью подтверждения ССЛ и исключения других аутовоспалительных заболеваний [43,66–68].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств –3)

Комментарии: для выявления мутаций в гене MEFV проводится частичный или полный анализ гена. Молекулярно-генетическое исследование гена MEFV для подтверждения диагноза ССЛ должно проводиться всем пациентам с лихорадкой с предполагаемым диагнозом. Подавляющее большинство мутаций локализовано в 10 экзоне. Часть патогенных мутаций находится во 2, 3, 5 и 9 экзонах. Желательно проведение полногеномного исследования. Возможно ограничиться исследованием только 10 экзона («горячая точка»). Поиск мутаций в генах других моногенных АВЗ

должен проводиться при лихорадке, превышающей 4 суток, сопровождающейся уртикарноподобной сыпью, развитием конъюнктивита, склерита, нейросенсорной тугоухости, афтозного стоматита, шейной лимфаденопатии и др. симптоматикой, не укладывающейся в типичную картину ССЛ. Определяются мутации генов, отвечающих за развитие периодического синдрома, ассоциированного с мутацией рецептора фактора некроза опухолей (TRAPS), мевалоновой ацидурии (MKD), семейной холодовой крапивницы (FCAS), синдрома Макла-Уэллса (MWS), младенческого мультисистемного воспалительного заболевания (CINCA/NOMID).

- Рекомендуется исследование уровня прокальцитонина в крови всем пациентам с целью исключения сепсиса [69].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

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

- Рекомендуется проведение иммунофенотипирования периферической крови для выявления субпопуляционного состава лимфоцитов (основных) всем пациентам с целью исключения первичного/вторичного иммунодефицита [58,70].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

- Рекомендуется проведение очаговой пробы с туберкулином (реакция Манту, тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении) и исследование уровня интерферона-гамма на антигены *Mycobacterium tuberculosis complex* в крови всем пациентам с целью исключения инфицированности микобактериями туберкулеза [30,68].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется определение антител классов А, М, G (IgA, IgM, IgG) к хламидии птичьей (*Chlamydia psittaci*) в крови; определение антител класса М (IgM) к хламидии трахоматис (*Chlamydia trachomatis*) в крови; определение антител класса G (IgG) к хламидии трахоматис (*Chlamydia trachomatis*) в крови; определение антител классов М, G (IgM, IgG) к микоплазме пневмонии (*Mycoplasma pneumoniae*) в крови всем пациентам с целью исключения инфекционного процесса, который может протекать с клинической картиной, похожей на ССЛ [30,68,71].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется определение антител к сальмонелле кишечной (*Salmonella enterica*) в крови; определение антител классов М, G (IgM, IgG) к иерсинии псевдотуберкулеза (*Yersinia pseudotuberculosis*) в крови всем пациентам с целью исключения инфекционного процесса, который может протекать с клинической картиной похожей на ССЛ [30,68,71].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- 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 [68,72,73].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется определение ДНК вирусов Эпштейна-Барр (*Epstein-Barr virus*), цитомегаловируса (*Cytomegalovirus*), вируса простого герпеса 1 и 2 типов (*Herpes simplex virus types 1, 2*) методом ПЦР в периферической крови (количественное исследование), слюне и моче всем пациентам с целью исключения заболеваний, вызванных вирусами герпетической группы [30,68,74].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется молекулярно-биологическое исследование крови на токсоплазмы (*Toxoplasma gondii*) пациентам, у которых есть данные о наличии контакта с животными с целью исключения токсоплазмоза [75].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется определение антител к лейшмании (*Leishmania*) в крови пациентам, у которых есть данные о пребывании в эндемичных районах с целью исключения лейшманиоза [68,76].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется проведение микробиологического (культурального) исследования слизи с миндалин и задней стенки глотки на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы всем пациентам с целью исключения контаминации носоглотки патогенной и условно-патогенной флорой [30,68].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется проведение микробиологического (культурального) исследования крови и мочи на стерильность всем пациентам с целью исключения острого воспалительного ответа (сепсиса) и bacterиемии [77,78].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется проводить исследование уровня кальпротектина в кале всем пациентам с целью исключения ВЗК [79,80].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- Рекомендуется проводить комплекс исследований с целью диагностики острой печеночной порфирии пациентам, у которых в период приступа моча окрашена в цвет от розового до темно-бурого, или в дальнейшем темнеет под воздействием дневного света, либо просто со временем [81].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: острую перемежающуюся порфирию необходимо заподозрить при наличии у пациента триады симптомов: боли в животе, рвота, которая обычно сопровождается болевой синдром, а в некоторых случаях носит неукротимый характер, затяжной запор, сопровождающийся вздутием живота и картиной ложной кишечной непроходимости; а также при наличии симметричного вялого периферического паралича; атрофии мышц; эпилептических приступов.

В моче при острой перемежающейся печеночной порфирии обнаруживается количественный рост предшественников порфирина (дельта-аминолевулиновой кислоты и порфобилиногена) до более 100 мг за сутки (норма 1-2 мг) и уропорфирина, достигающего иногда нескольких мг за сутки (норма 0-15 мг). В межприступные периоды уропорфирин может отсутствовать в моче, в то время как порфобилиноген – вопреки количественному сокращению, непрерывно выделяется.

- Рекомендуется проводить комплекс исследований пациентам с уртикарными высыпаниями с целью диагностики наследственного ангионевротического отека (дефектов в системе комплемента) [82,83].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: наследственный ангионевротический отек необходимо заподозрить у пациентов, у которых развивается отек кожи и подкожной клетчатки на кистях, стопах, иногда лице и шее. В более тяжелых случаях отечные явления возникают на слизистых оболочках полости рта, гортани и глотки.

2.1.4 Инструментальные диагностические исследования

- Рекомендуется проведение комплексного ультразвукового исследования (УЗИ) внутренних органов всем пациентам с целью выявления/исключения патологических изменений [1,2,4,5,30,31,33,34].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

Признаки гломерулонефрита могут выявляться при сочетании ССЛ с УП, пурпурой Шенлейна-Геноха; неполное опорожнение мочевого пузыря – при сочетании с РС. При сочетании ССЛ с УП – могут выявляться инфаркты печени и/или селезенки, признаки панкреатита, панкреонекроза; УЗ-признаки инфаркта почки; паранефральной гематомы; нарушений почечного кровотока с обеднением его по периферии, нарушением дифференцировки почечных слоев.

- Рекомендуется проведение эхокардиографии (ЭхоКГ) всем пациентам с целью выявления/исключения патологических изменений [36].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств –3)

Комментарии: исследование в момент атаки позволяет выявить признаки перикардита: сепарацию листков перикарда, наличие свободной жидкости в полости перикарда, а также исключить/подтвердить поражение миокарда и клапанного аппарата сердца. Миокард, эндокард и клапанный аппарат при ССЛ не поражаются. При сочетании ССЛ с сЮА и УП могут выявляться признаки миокардита и/или перикардита; с УП – поражения митрального и/или аортального клапанов, коронарита, нарушений функции сердца, гипертензии малого круга кровообращения, гипертрофии сердечной мышцы.

При сочетании с ЮАС – аортит (поражение восходящей части аорты, преимущественно ее корня); поражение створок аортального клапана с развитием его

недостаточности; поражение мембранозной части межжелудочковой перегородки аортальная недостаточность; при сочетании с болезнью Бехчета – перикардит, тромбоз предсердий или желудочков.

- Рекомендуется регистрация ЭКГ всем пациентам с целью выявления/исключения патологических изменений [36].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

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

При сочетании ССЛ с ЮАС с поражением мембранозной части межжелудочковой перегородки могут выявляться признаки нарушения атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости; блокада проводимости; при сочетании с УП, болезнью Бехчета – признаки нарушения коронарного кровообращения, симптомы нарушения в проводящей системе, признаки гипертензии малого круга кровообращения или гипертрофии сердечной мышцы; нарушения, характерные для ишемии/инфаркта миокарда.

- Рекомендуется проведение УЗИ пораженных суставов пациентам с артралгиями/артритом с целью оценки выраженности выпота в полость сустава, состояния синовиальной оболочки, хряща [2,30].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

- Рекомендуется проведение КТ пораженных суставов с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям пациентам с моноартритом или поражением двух суставов с целью выявления/исключения патологических изменений [5,11,30].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

Артрит при ССЛ недеструктивный. Возможно выявление околосуставного остеопороза.

При ЮА выявляются: остеопороз, деструктивные изменения костных структур, изменение суставной щели, целостность суставных поверхностей костей, составляющих сустав, наличие эрозий, узурации суставных поверхностей, кисты, очаги некроза костной ткани, подвывихи, переломы, остеофиты, кальцинаты и др.

- Рекомендуется проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) пораженных суставов с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям с внутривенным контрастированием всем пациентам с моно-, олигоартритом с целью исключения травматического повреждения сухожильно-связочного аппарата, менисков, опухолей, гнойного (септического) артрита, ЮА [84,85].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- Рекомендуется проведение обзорной рентгенографии органов брюшной полости всем пациентам с абдоминальным синдромом с целью исключения кишечной непроходимости и перфорации полого органа брюшной полости [85,86].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

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

- Рекомендуется проведение эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) с биопсией пищевода/желудка/двенадцатиперстной кишки/тощей кишки с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям и патологоанатомическим исследованием биопсийного (операционного) препарата с определением *Helicobacter pylori* всем пациентам с абдоминальным синдромом с целью выявления/исключения патологических изменений верхних отделов ЖКТ [30,34,38–40].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

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

Для установления диагноза необходимо морфологическое исследование.

- Рекомендуется проведение колоноскопии с биопсией с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) и

патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) препарата толстой кишки всем пациентам с абдоминальным синдромом с целью исключения ВЗК, амилоидоза [30,34,38–40].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *эрозивное/язвенное поражение слизистой оболочки кишечника может развиваться при сочетании ССЛ с ВЗК; УП, пурпурой Шенлейна-Геноха, болезнью Бехчета.*

Для установления диагноза необходимо морфологическое исследование.

- Рекомендуется проведение тонкокишечной эндоскопии видеокапсульной пациентам с клиническими признаками ВЗК и/или в значительной мере повышенным кальпротектином в кале при отсутствии изменений по данным ЭГДС и колоноскопии с целью исключения ВЗК с изолированным поражением тонкого кишечника [87].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется проведение КТ органов грудной полости с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям всем пациентам с целью выявления плеврита, исключения/подтверждения пневмонии, онкологических/онкогематологических/лимфопролиферативных заболеваний, туберкулеза, саркоидоза, гранулематозных васкулитов [30,85].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *при ССЛ развивается асептический плеврит; при этом на компьютерной томограмме органов грудной клетки можно выявить небольшой экссудат в реберно-диафрагмальном углу, обычно разрешающийся в течение 48 часов.*

Поражение паренхимы легких для ССЛ не характерно.

При сочетании ССЛ с УП, болезнью Бехчета, пурпурой Шенлейна-Геноха могут развиваться плеврит, пневмонит, эозинофильные лёгочные инфильтраты (при УП), геморрагический альвеолит, тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт легкого; при вторичном ГФС – респираторный дистресс-синдром, инфаркт легкого.

В случае разрыва аневризм при УП возможно развитие легочного кровотечения.

- Рекомендуется проведение МРТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза с внутривенным контрастированием с применением

анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям всем пациентам с целью выявления/исключения патологии [30].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

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

При сочетании ССЛ с УП, болезнью Бехчета, пурпурой Шенлейна-Геноха, вторичного ГФС возможно развитие мезентериального тромбоза и инфаркта кишечника; тромбоза артерий/вен брюшной полости/забрюшинного пространства; инфарктов паренхиматозных органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

- Рекомендуется проведение МРТ головного мозга и спинного мозга с внутривенным контрастированием с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям всем пациентам с целью выявления/исключения патологических изменений [30].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *исключаются объемные образования, воспалительные и инфекционные процессы; инсульты, синдром задней обратимой энцефалопатии.*

При сочетании ССЛ с УП, болезнью Бехчета, пурпурой Шенлейна-Геноха, а также при развитии ГФС могут развиваться геморрагически/ишемические инсульты; при сочетании с РС – в режиме T2-взвешенных изображений выявляются характерные гиперинтенсивные для РС очаги, размером от 3 мм и более, овоидной формы, часто сливные, соответствующие зонам демиелинизации в головном мозге. Наиболее типичная локализация очагов — перивентрикулярно, в мозолистом теле с характерным распространением очагов из мозолистого тела в белое вещество («пальцы Доусона»), в стволе мозга, мозжечке, спинном мозге и зрительных нервах. Важным диагностическим признаком РС является «диссеминация процесса в пространстве» – выявление гиперинтенсивных очагов сразу в нескольких зонах ЦНС.

- Рекомендуется проведение спинномозговой пункции с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) с микроскопическим исследованием, подсчетом клеток в счетной камере (определение цитоза), исследованием физических свойств спинномозговой жидкости, серологическим исследованием всем пациентам с симптомами

поражения ЦНС с целью подтверждения/исключения патологических изменений [88].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

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

Для «доброкачественного» рецидивирующего менингита Молларе характерны: плеоцитоз спинномозговой жидкости с крупными эндотелиальными клетками, нейтрофильными гранулоцитами и лимфоцитами.

При сочетании ССЛ с РС в спинномозговой жидкости выявляются олигоклональные антитела к белкам миелина, а также повышение уровня иммуноглобулина G в спинномозговой жидкости по сравнению с сывороткой крови. Олигоклональные антитела обнаруживаются у 90-95% пациентов с достоверным РС, при этом, появившись однажды, они сохраняются в спинномозговой жидкости пожизненно.

- Рекомендуется проведение биопсии почки с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) и патологоанатомическим исследованием биопсийного (операционного) препарата почек пациентам с клиническими/лабораторными/УЗ признаками поражения почек и/или почечной недостаточностью, и/или при наличии протеинурии >500 мг в сутки с целью проведения дифференцированной диагностики вторичного амилоидоза с другими заболеваниями, протекающими с поражением почек [1,2,5,11,25,66].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- 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), патологоанатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала костного мозга иммуногистохимическим методом всем пациентам с целью исключения онкологических/онкогематологических/лимфопролиферативных заболеваний/метастатического поражения костного мозга [60].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

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

- Рекомендуется проведение биопсии лимфатического узла (периферического, по показаниям – внутрибрюшного, внутригрудного) с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) с цитологическим исследованием препарата тканей лимфоузла и патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала всем пациентам с выраженным увеличением размеров периферических и/или внутригрудных, и/или внутрибрюшных лимфатических узлов на этапе установления диагноза до назначения патогенетической терапии лимфоузла с целью исключения гемобластозов, лимфопролиферативных заболеваний, метастатического поражения лимфатического узла [89–91].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

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

- Рекомендуется проведение трепанобиопсии костей таза с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) с патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов; цитологическим исследованием отпечатков трепанобиоптата костного мозга; иммуноцитохимическим исследованием отпечатков трепанобиоптата костного мозга; иммунофенотипированием гемопоэтических клеток-предшественниц в костном мозге при нетипичном течении ССЛ на этапе обследования, до назначения ГКС, #Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина и/или иммунодепрессанта, и/или ГИБП с целью исключения онкологических/онкогематологических/лимфопролиферативных заболеваний/метастатического поражения костного мозга [89,91,92].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

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

- Рекомендуется проведение биопсии кости с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) с патологоанатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала кости пациентам с очагами деструкции в костях, не типичных для ССЛ с целью исключения злокачественных, доброкачественных опухолей, метастатического поражения костей, мультифокального остеомиелита [60].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

- Рекомендуется проведение сцинтиграфии полипозиционной костей с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям пациентам с очагами деструкции в костях, не типичными для ССЛ с целью исключения злокачественных и доброкачественных опухолей костей и метастатического поражения костей [60].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: для ССЛ деструкция костной ткани не характерна. Очаги деструкции характерны для мультифокального остеомиелита, злокачественных новообразований, гемобластозов, при которых могут развиваться эпизоды фебрильной лихорадки с болевым синдромом в области живота, грудной клетки, в суставах и костях. Для проведения дифференциального диагноза и выявления патологического накопления радиофармпрепарата необходимо проведение сцинтиграфии полипозиционной костей.

- Рекомендуется проведение позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ), совмещенной с КТ с туморотропными радиофармпрепаратами (РФП) с контрастированием, при необходимости ПЭТ всего тела с туморотропными РФП с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) при наличии показаний с целью исключения онкологических заболеваний [89,90,93,94].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

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

2.1.5. Иные диагностические исследования

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-детского хирурга первичный всем пациентам с абдоминальной и торакальной симптоматикой с целью исключения острой хирургической патологии [1,2,4,5,11,30,31].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-гастроэнтеролога первичный всем пациентам с абдоминальной симптоматикой с целью решения вопроса о дальнейшем обследовании и исключения других заболеваний [1,2,4,5,11,30,31].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-детского онколога первичный пациентам, у которых по результатам обследований заподозрено онкологическое или онкогематологическое заболевание, с целью их исключения [89–91].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: проводится по результатам обследования (КТ органов грудной полости; МРТ головного мозга органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза с внутривенным контрастированием; цитологического исследования мазка костного мозга (миелограмма), патолого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов; цитологического и 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; ПЭТ, совмещенной с КТ с туморотропными РФП с контрастированием; ПЭТ всего тела с туморотропными РФП).

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача акушера-гинеколога первичный всем пациентам женского пола с абдоминальной симптоматикой с целью решения вопроса о дальнейшем обследовании и исключения гинекологических заболеваний [1–5,11,30].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-детского уролога-андролога первичный всем пациентам мужского пола с абдоминальной симптоматикой и/или

воспалительными изменениями мошонки с целью решения вопроса о дальнейшем обследовании и исключения урологических и андрологических заболеваний [1–5,8,30] .

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-нефролога первичный пациентам с изменениями в анализах мочи и/или с нефротическим синдромом/почечной недостаточностью с целью решения вопроса о дальнейшем обследовании и выявления/исключения нефрологической патологии/амилоидоза почек [1,3–5,11,30].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный пациентам с симптомами поражения ЦНС и периферической нервной системы и пациентам с торакальной симптоматикой с целью выявления/исключения патологических изменений [1,3–5,10,11,30,32,51].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: в редких случаях у пациентов с ССЛ развивается «доброкачественный» рецидивирующий серозный менингит Молларе. У пациентов могут развиваться: повторяющиеся эпизоды головной боли, ригидность в шейном отделе позвоночника, менингизм; эпилептиформные припадки, нарушения речи и координации движений, двоение в глазах, анизокория, редко коматозное состояние. Приступ длится от 1–3 суток до нескольких недель.

При сочетании ССЛ с рассеянным склерозом (РС) могут наблюдаться: нарушения движений глаз, приводящие к двоению; неполная потеря зрения, сопровождающаяся болезненностью при движениях глаз, парестезии или снижение тактильной и болевой чувствительности, начинаясь в кончиках пальцев с последующим распространением, ощущение прохождения электрического тока по позвоночнику с иррадиацией в ноги или руки при наклоне головы; острый поперечный миелит (трансверз-миелит) с развитием нижнего спастического парапареза, нарушением чувствительности (соответственно уровню поражения) и тазовых нарушений; симптомы вовлечения мозжечка и его связей могут проявляться в виде нарушения походки и равновесия, статической и динамической атаксии, дисметрии, гиперметрии, асинергии, интенционного дрожания, неточного выполнения координаторных проб; скандированная речь, мегалография, генерализованное дрожание по типу тяжелого гиперкинеза; лицевые миокимии, дизартрия, акинезия, а также эпилептические

приступы. При осмотре выявляются повышение сухожильных и надкостничных рефлексов, патологические знаки (симптом Бабинского появляется одним из первых).

***При сочетании ССЛ с болезнью Бехчета** могут развиваться эпилептиформные приступы; паренхиматозный воспалительный менингоэнцефалит, непаренхиматозный, связанный с вовлечением сосудов, смешанное паренхиматозное и непаренхиматозное поражение.*

***Паренхиматозный тип поражения** характеризуется мультифокальным/диффузным поражением ствола мозга/спинного мозга/мозжечка; асимптоматическим («немым») поражением/невритом зрительного нерва; подострым развитием симптомов поражения ствола мозга с/без других проявлений; синдромом поражения полушарий головного мозга/спинного мозга/пирамидной недостаточности; нарушением поведения; головной болью; офтальмоплегией и нарушением работы сфинктеров.*

***Непаренхиматозный тип поражения** характеризуется тромбозом венозных синусов головного мозга (внутричерепная гипертензия); развитием аневризм артерий мозга; расслоением экстракраниальных артерий; острым менингеальным синдромом; головной болью и нарушениями зрения, связанными с внутричерепной гипертензией на фоне тромбоза венозных синусов головного мозга. Он также может проявляться как острое нарушение мозгового кровообращения на фоне артериального тромбоза, разрыва или расслоения аневризмы артерий, хотя данные изменения встречаются редко.*

Поражение периферической нервной системы при сочетании ССЛ с болезнью Бехчета характеризуется развитием периферической нейропатии или множественными мононевритами.

Также могут развиваться хронические расстройства тревожно-депрессивного спектра (хроническая депрессия, рекуррентное депрессивное расстройство, генерализованное тревожное расстройство), стрессовые расстройства и когнитивные нарушения (нарушения памяти, внимания) характерны для 30-88% больных болезнью Бехчета.

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-фтизиатра пациентам с положительными очаговыми пробами с туберкулином и/или повышенным уровнем интерферона-гамма на антигены *Mycobacterium tuberculosis complex* в крови и/или инфильтративными очагами в легких первичный с целью исключения туберкулеза [1,5,30,42].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-травматолога-ортопеда первичный пациентам с острым артритом, объемными и деструктивными изменениями, а также с деформациями в костях, не типичными для ССЛ с целью исключения гнойного артрита, остеомиелита и другой хирургической патологии [11,30,42,60].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога первичный всем пациентам с целью выявления очагов острой инфекции ЛОР органов [1,3,5,11,30,31].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный с обязательной биомикроскопией сред глаза всем пациентам с целью выявления поражения органа зрения [2,3,5,11,30,31].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: при сочетании ССЛ с олигоартикулярным/полиартикулярным ЮА возможно развитие одностороннего или двустороннего переднего увеита (ирит, иридоциклит, гипопион, склерит, эписклерит, кератит, редко конъюнктивит). Увеит в большинстве случаев характеризуется подострым или хроническим течением.

При сочетании ССЛ с ЮАС – возможно развитие острого одностороннего или двустороннего переднего увеита.

При сочетании ССЛ с болезнью Бехчета возможно развитие переднего/заднего увеита/панuveита/васкулита сетчатки.

Задний увеит характеризуется периартериитом и перифлебритом с окклюзивным васкулитом сетчатки, ретинитом и поражением стекловидного тела с геморрагиями в нем, невритом зрительного нерва, перипапиллярным отеком и редко хориоидитом. Обычно поражение двустороннее.

Проявлениями увеита: ощущения «тумана перед глазами», боль в периорбитальной области, фотофобия, слезотечение, перикорнеальная гиперемия. Осложнения увеита: отек и дегенерация макулы, катаракта, задние синехии, периферические передние синехии, вторичная глаукома, деформация радужки и/или её атрофия, атрофия сетчатки или зрительного нерва, частичная окклюзия вен сетчатки, ирит или неоваскуляризация и отслойка сетчатки, паралич экстраокулярных мышц.

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-детского стоматолога первичный пациентам при наличии клинических показаний с целью исключения острой патологии полости рта [30,31].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-сурдолога оториноларинголога первичный всем пациентам с целью подтверждения/исключения наличия тугоухости [2,3,5,11,30,31].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-генетика первичный пациентам, у которых по результатам молекулярно-генетического исследования выявлены мутации гене *MEFV* с целью определения их патогенности [2,3,5,11,30,31].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (тестирование, консультация) медицинского психолога первичный всем пациентам старше 1 года и всем родителям (вне зависимости от возраста ребенка) с целью гармонизации процесса формирования детской личности в условиях тяжелого хронического заболевания и оптимизации детско-родительских отношений; повышения приверженности лечению, сотрудничеству с врачом и медицинским персоналом для достижения ремиссии заболевания; достижения психологической адаптации в социуме и разработки индивидуальной программы психологической реабилитации пациента и его родителей [95].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

2.2. Обследование пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой с подозрением на гемофагоцитарный синдром

ГФС – опасный гипервоспалительный синдром, завершение тяжелой неконтролируемой реакции, при которой возникает гиперцитокинемия со значительным, но неэффективным иммунным ответом. Это последствие врожденной или приобретенной неспособности иммунной системы справиться с пусковым механизмом – чаще инфекционным агентом [96].

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

ГФС – следствие избыточной активации и экспансии клеток системы фагоцитирующих мононуклеаров (СФМ) и Т-лимфоцитов, что проявляется цитопенией, системной воспалительной реакцией, повреждением печени, селезенки. Клетки, входящие в СФМ,

образуют единую линию дифференцировки, включающую клетки-предшественницы костного мозга, а также пул моноцитов и макрофагов. СФМ в целом представляет собой своеобразный биологический фильтр крови и лимфы, удаляющий опухолевые и инфицированные вирусами клетки, микроорганизмы, токсины, различные метаболиты и циркулирующие иммунные комплексы. Гистиоциты (син. – макрофаги) выполняют и антигенпрезентирующие функции.

У пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой ГФС развивается реже, чем при сЮА и других АВЗ, что вероятно связано с протективным действием мутаций в гене *MEFV* [97].

2.2.1. Физикальное обследование при подозрении на гемофагоцитарный синдром

- Рекомендуется проведение диагностики, в том числе дифференциальной диагностики, в условиях ревматологического стационара, всем пациентам с подозрением на гемофагоцитарный синдром [30,42].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется постоянно проводить термометрию всем пациентам с целью оценки выраженности и характера лихорадки [30,98,99].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

- Рекомендуется провести оценку общего состояния всем пациентам с целью его дальнейшего мониторинга [30,98,99].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

- Рекомендуется провести осмотр кожных покровов всем пациентам с целью выявления патологических изменений [30,98,99].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *частота кожных проявлений при ГФС варьирует от 6 до 65%. Поражение кожи может протекать в форме генерализованной макуло-папулезной*

сыпи, эритродермии, отека, панникулита, кореподобной сыпи и пурпуры. Некоторые проявления аналогичны таковым при болезни Kawasaki.

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

- Рекомендуется провести осмотр лимфатических узлов всем пациентам с целью выявления патологических изменений [30,98,99].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

- Рекомендуется провести анализ жалоб, осмотр, перкуссию и пальпацию органов сердечно-сосудистой системы всем пациентам с целью выявления патологических изменений [30,98,99].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

- Рекомендуется провести анализ жалоб, осмотр, перкуссию и пальпацию органов дыхательной системы всем пациентам с целью выявления патологических изменений [30,98,99].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

Смертность пациентов при поражении легких составляет до 88 %.

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

- Рекомендуется провести анализ жалоб, осмотр, перкуссию и пальпацию органов пищеварительной системы всем пациентам с целью выявления патологических изменений [30,98,99].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *поражение печени встречается у подавляющего большинства пациентов с ГФС, варьируя от бессимптомного течения с изменениями в крови до*

развития печеночной энцефалопатии, тяжелой гипокоагуляции, отечно-асцитического синдрома. Описано спонтанное возникновение веноокклюзионной болезни.

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

2.2.2. Лабораторные диагностические исследования при подозрении на гемофагоцитарный синдром

- Рекомендуется проведение общего (клинического) анализа крови развернутого всем пациентам с целью выявления патологических изменений, характерных для ГФС [30,98,99].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

- Рекомендуется исследование коагулограммы (ориентировочное исследование системы гемостаза) с определением протромбинового индекса, активности антитромбина III; уровня плазминогена и фибриногена, концентрации Д-димера, уровня растворимых фибринмономерных комплексов в крови, протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме, активированного частичного тромбопластинового времени, тромбинового времени в крови, фактора фон Виллебранда [45–50,100].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

- Рекомендуется проведение тромбоэластографии всем пациентам с целью оценки выраженности нарушений в системе гемостаза, степени риска развития тромбоза и кровотечения [45,47,48,100,101].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

- Рекомендуется проведение анализа крови биохимического общетерапевтического с определением уровней общего белка, альбумина, общего билирубина,

свободного (неконъюгированного) и связанного (конъюгированного) билирубина, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, глюкозы, ферритина, триглицеридов, холестерина, калия, натрия, общего кальция в крови; активности ЛДГ, креатинкиназы, АСТ, АЛТ, ГГТ, амилазы, ЩФ крови, железа сыворотки крови с целью выявления патологических изменений, характерных для ГФС [30,98,99].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

- Рекомендуется исследование уровня прокальцитонина в крови всем пациентам с целью исключения сепсиса [78,102].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

2.2.3. Инструментальные диагностические исследования при подозрении на гемофагоцитарный синдром

- Рекомендуется проведение комплексного УЗИ внутренних органов всем пациентам с целью выявления нарастания размеров печени и селезенки, внутрибрюшных лимфатических узлов [30,98,99].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется проведение ЭхоКГ всем пациентам с целью оценки состояния сердца [30,98,99].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется регистрация ЭКГ всем пациентам с целью оценки состояния функции сердца [30,42].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется проведение КТ органов грудной полости всем пациентам с целью выявления/исключения поражения легких с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям [30].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

- Рекомендуется проведение МРТ головного мозга с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям пациентам с неврологической симптоматикой с целью выявления патологических изменений [30].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

- Рекомендуется проведение УЗИ органов брюшной полости (комплексное) и/или МРТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям при развитии полиорганной недостаточности с целью выявления органомегалии, свободной жидкости в брюшной полости и малом тазу, определения состояния паренхимы печени и почек, селезенки [30].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется получение цитологического препарата костного мозга путем пункции с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) и гистологического препарата костного мозга с цитологическим исследованием мазка костного мозга (миелограмма), патологоанатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала костного мозга с целью выявления дифференцированных макрофагов, фагоцитирующих гемопоэтические клетки [30,98,99].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

2.2.4. Иные диагностические исследования при подозрении на гемофагоцитарный синдром

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-невролога повторный всем пациентам с неврологической симптоматикой с целью оценки состояния центральной и периферической нервной системы [30,98,99].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

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

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

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога повторный всем пациентам с геморрагическим синдромом с целью оценки состояния сред и оболочек глаза, зрительного нерва, сетчатки и глазного дна [30].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

2.2.5. Критерии установления диагноза вторичный гемофагоцитарный синдром пациентам с семейной средиземноморской лихорадкой.

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

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

2.3 Обследование пациентов с подтвержденным диагнозом семейная средиземноморская лихорадка в стадии активной болезни с целью назначения/коррекции терапии

- Рекомендуется проведение обследования в условиях ревматологического стационара с целью назначения/коррекции терапии всем пациентам с установленным диагнозом ССЛ, активная стадия [30,42].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Жалобы и анамнез см. раздел 2.1.1.

Физикальное обследование см. раздел 2.1.2.

2.3.1 Лабораторные диагностические исследования

- Рекомендуется проведение общего (клинического) анализа крови развернутого всем пациентам перед назначением/коррекцией терапии с целью определения активности болезни, нежелательных эффектов НПВП и/или иммунодепрессантов, и/или ГИБП [30,44].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *выявляются лейкоцитоз, умеренный тромбоцитоз, повышение СОЭ. При ГФС – лейкопения и/или тромбоцитопения, и/или эритропения, возможно*

снижение СОЭ. Нормальное число лейкоцитов и тромбоцитов у пациентов с лихорадкой могут свидетельствовать о течении ГФС. Одно-, двух или трехростковая цитопения может быть также нежелательным проявлением лечения НПВП и/или #Безвременника осеннего семян экстрактом/колхицином и/или ГИБП, и/или иммунодепрессантом.

- Рекомендуется исследование коагулограммы (ориентировочное исследование системы гемостаза) с определением протромбинового индекса, активности антитромбина III; уровня плазминогена и фибриногена, концентрации Д-димера, уровня растворимых фибринмономерных комплексов в крови, протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме, активированного частичного тромбопластинового времени, тромбинового времени в крови, фактора фон Виллебранда всем пациентам перед назначением/коррекцией терапии с целью оценки состояния системы гемостаза и решения вопроса о проведении его коррекции [45–50,100].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется проведение тромбоэластографии пациентам с ГФС перед назначением/коррекцией терапии с целью определения тактики антикоагулянтной терапии [45,47,48,100,101].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: при ГФС на тромбоэластограмме выявляются признаки гиперкоагуляции, при развитии потребления – гипокоагуляции. Данные тромбоэластографии необходимы для определения состояния системы гемостаза и контроля эффективности антикоагулянтной терапии.

- Рекомендуется проведение анализа крови биохимического общетерапевтического с определением уровней общего белка, альбумина, общего билирубина, свободного (неконъюгированного) и связанного (конъюгированного) билирубина, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, глюкозы, ферритина, триглицеридов, холестерина, калия, натрия, общего кальция в крови; активности ЛДГ, креатинкиназы, АСТ, АЛТ, ГГТ, амилазы, ЩФ крови, железа сыворотки крови. всем пациентам перед назначением/коррекцией терапии с целью оценки активности заболевания, состояния функции печени, почек, поджелудочной железы [11,44,51–56].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: повышение уровня триглицеридов, ферритина, активности ЛДГ, АСТ и АЛТ свидетельствуют о развитии ГФС; повышение уровня креатинина и/или мочевины, и/или АЛТ, АСТ, и/или амилазы, и/или ГГТ, и/или ЩФ, и/или К, и/или общего билирубина, и/или глюкозы и/или холестерина, триглицеридов может быть нежелательным проявлением лечения НПВП и/или [#]Безвременника осеннего семян экстрактом/колхицином и/или ГИБП, и/или ГКС. Повышение уровня креатинина, мочевины, мочевой кислоты, калия – признаком развития почечной недостаточности.

- Рекомендуется исследование уровня прокальцитонина в крови всем пациентам с лихорадкой перед назначением/коррекцией терапии с целью исключения септического процесса [69].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

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

- Рекомендуется определение уровня иммуноглобулинов крови всем пациентам перед назначением/коррекцией терапии с целью исключения первичного/вторичного иммунодефицитного состояния [57–59].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: уровни иммуноглобулинов крови при ССЛ, как правило, соответствуют референсным значениям.

- Рекомендуется определение уровня СРБ сыворотки крови всем пациентам перед назначением/коррекцией терапии с целью определения активности заболевания [57–59].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

- **Комментарии:** уровень СРБ сыворотки крови значительно повышен в активной стадии ССЛ, также при сочетании ССЛ с другими ревматическими болезнями и/или присоединением бактериальной инфекции.
- Рекомендуется определение антистрептолизина-О в сыворотке крови, с целью выявления/исключения инфицированности β-гемолитическим стрептококком группы А [60].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

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

- Рекомендуется проведение иммунофенотипирования периферической крови для выявления субпопуляционного состава лимфоцитов (основных) пациентам, часто болеющим вирусными, гнойными бактериальными инфекциями, в том числе оппортунистическими, перед назначением/коррекцией терапии с целью исключения иммунодефицитного состояния, развившегося в условиях лечения ГКС и/или #Безвременника осеннего семян экстрактом/колхицином, и/или ГИБП [58,70].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

- Рекомендуется проведение очаговой пробы с туберкулином (реакция Манту, тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении) и исследование уровня интерферона-гамма на антигены *Mycobacterium tuberculosis complex* в крови всем пациентам перед назначением/коррекцией терапии с целью исключения инфицированности микобактериями туберкулеза [30,103,104].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется определение антител к сальмонелле кишечной (*Salmonella enterica*) в крови, определение антител классов М, G (IgM, IgG) к иерсинии псевдотуберкулеза (*Yersinia pseudotuberculosis*) в крови всем пациентам, перед назначением/коррекцией терапии с целью исключения инфицированности бактериями кишечной группы [30,68].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется определение антител классов А, М, G (IgA, IgM, IgG) к хламидии птичьей (*Chlamydia psittaci*) в крови; определение антител класса М (IgM) к хламидии трахоматис (*Chlamydia trachomatis*) в крови; определение антител класса G (IgG) к хламидии трахоматис (*Chlamydia trachomatis*) в крови; определение антител классов М, G (IgM, IgG) к микоплазме пневмонии (*Mycoplasma pneumoniae*) в крови всем пациентам, перед назначением/коррекцией терапии с целью исключения инфицированности микоплазмами и хламидиям [30].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется определение ДНК вирусов Эпштейна-Барр (*Epstein-Barr virus*), цитомегаловируса (*Cytomegalovirus*), вируса простого герпеса 1 и 2 типов (*Herpes simplex virus types 1, 2*) методом ПЦР в периферической крови (количественное исследование), слюне и моче всем пациентам перед назначением/коррекцией

терапии с целью лабораторного подтверждения/исключения активной Эпштейна-Барр и/или, цитомегаловирусной, и/или герпетической инфекции [30,68,74].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется проведение общего (клинического) анализа мочи, анализа мочи по Нечипоренко, определение альбумина и количества белка в суточной моче всем пациентам перед назначением/коррекцией терапии с целью оценки состояния мочевыделительной системы [44,62].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 4)

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

- Рекомендуется проведение комплекса исследований функции почек пациентам с клиническими/лабораторными признаками поражения почек перед назначением/коррекцией терапии с целью выявления выраженности их нарушения [1,2,5,11,27,51].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется проведение комплекса исследований для диагностики и оценки степени тяжести почечной недостаточности пациентам с клиническими/лабораторными признаками нефротического синдрома/почечной недостаточности перед назначением/коррекцией терапии [1,2,5,11,27,51].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется проведение микробиологического (культурального) исследования слизи с миндалин и задней стенки глотки на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы всем пациентам перед назначением/коррекцией терапии с целью исключения контаминации носоглотки аэробными и факультативно анаэробными микроорганизмами [30,68].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется проведение микробиологического (культурального) исследования бронхоальвеолярной лаважной жидкости на грибы (дрожжевые и мицелиальные) всем пациентам при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или

инфильтративных изменений в легких по данным КТ органов грудной клетки с целью выявления этиологического фактора пневмонии и решения вопроса о проведении этиотропной терапии [103–111].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

- Рекомендуется проведение микробиологического (культурального) исследования лаважной жидкости на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы всем пациентам при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным КТ органов грудной полости с целью выявления этиологического фактора пневмонии и решения вопроса о проведении этиотропной терапии [103–111].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

- Рекомендуется определение антител к грибам рода аспергиллы (*Aspergillus spp.*) в крови всем пациентам при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным КТ органов грудной клетки с целью выявления этиологического фактора пневмонии и решения вопроса о проведении этиотропной терапии [181-186].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

- Рекомендуется определение маннана, галактоманнана в лаважной жидкости и в крови всем пациентам с признаками пневмонии по данным КТ органов грудной клетки с целью выявления этиологии пневмонии и решения вопроса о проведении этиотропной терапии [106–111].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

- Рекомендуется определение ДНК *Mycoplasma pneumoniae* в бронхоальвеолярной лаважной жидкости методом ПЦР всем пациентам при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным КТ органов грудной клетки с целью выявления этиологического фактора пневмонии и решения вопроса о проведении этиотропной терапии [106–111].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

- Рекомендуется определение ДНК цитомегаловируса (*Cytomegalovirus*) в мокроте, бронхоальвеолярной лаважной жидкости методом ПЦР всем пациентам при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных

изменений в легких по данным КТ органов грудной клетки с целью выявления этиологического фактора пневмонии и решения вопроса о проведении этиотропной терапии [105–111].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

- Рекомендуется определение ДНК *Mycobacterium tuberculosis complex* (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. bovis BCG*) с дифференциацией вида в мокроте, бронхоальвеолярной лаважной жидкости методом ПЦР всем пациентам при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным КТ органов грудной клетки с целью выявления этиологического фактора пневмонии и решения вопроса о проведении этиотропной терапии [103–111].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

- 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 КТ органов грудной клетки с целью выявления этиологического фактора пневмонии [30,105].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу Эпштейна-Барра (*Epstein-Barr virus*) в крови всем пациентам при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным КТ органов грудной клетки с целью выявления этиологического фактора пневмонии [30,105].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется определение антител к капсидному антигену (VCA) вируса Эпштейна-Барра (*Epstein-Barr virus*) в крови всем пациентам при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным КТ органов грудной клетки с целью выявления этиологического фактора пневмонии [30,105].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется определение антител класса G (IgG) к ранним белкам (ЕА) вируса Эпштейна-Барра (*Epstein-Barr virus*) в крови всем пациентам при выявлении

интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным КТ органов грудной полости с целью выявления этиологического фактора пневмонии и решения вопроса о проведении этиотропной терапии [30,105].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется определение антител к вирусу простого герпеса (*Herpes simplex*) в крови всем пациентам при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным КТ органов грудной полости с целью выявления этиологического фактора пневмонии и решения вопроса о проведении этиотропной терапии [30,105].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется проведение микробиологического (культурального) исследования крови и мочи на стерильность пациентам с фебрильной и гектической лихорадкой назначением/коррекцией терапии с целью исключения сепсиса перед [77,78].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется проведение исследования уровня кальпротектина в кале пациентам, у которых появились клинические проявления ВЗК (диарея, боли в животе, кровь/слизь в стуле) перед назначением/коррекцией терапии с целью их исключения [79].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

2.3.2 Инструментальные диагностические исследования

- Рекомендуется проведение комплексного УЗИ внутренних органов всем пациентам перед назначением/коррекцией терапии с целью оценки состояния печени, селезенки, почек, перистальтики кишечника, поджелудочной железы [1,2,4,5,30,31,33,34].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

- Рекомендуется проведение ЭхоКГ всем пациентам перед назначением/коррекцией терапии с целью выявления/исключения патологических изменений [35,36].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

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

- Рекомендуется проведение регистрации ЭКГ всем пациентам перед назначением/коррекцией терапии с целью оценки выявления/исключения патологических изменений [35].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

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

- Рекомендуется суточное мониторирование артериального давления пациентам с артериальной гипертензией перед назначением/коррекцией терапии с целью выявления степени артериальной гипертензии [1,2,4,5,30,31,33,34].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется выполнение холтеровского мониторирования сердечного ритма пациентам с аритмией, патологическими изменениями по данным электрокардиографии перед назначением/коррекцией терапии с целью разработки тактики лечения [1,2,4,5,30,31,33,34].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется проведение УЗИ пораженных суставов всем пациентам с активным артритом перед назначением/коррекцией терапии с целью оценки состояния синовиальной оболочки, хряща и выявления выпота в полость сустава [2,30].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется проведение КТ пораженных суставов с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) перед назначением/коррекцией терапии по показаниям с целью выявления/исключения патологических изменений [5,11,30].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) пораженных суставов с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) перед назначением/коррекцией терапии по

показаниям с внутривенным контрастированием с целью оценки состояния синовиальной оболочки, хряща и выявления выпота в полость сустава [84,85].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- Рекомендуется проведение ЭГДС с биопсией с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям и патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) препарата пациентам с диспепсическими явлениями, пациентам, получающим НПВП и/или ГКС, и/или ГИБП, а также при длительности заболевания более 5 лет и/или при наличии протеинурии >500 мг в сутки перед назначением/коррекцией терапии с целью исключения воспалительных гастропатий и амилоидоза [39,40].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

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

- Рекомендуется проведение колоноскопии с биопсией с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) и патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) препарата пациентам с абдоминальным синдромом перед назначением/коррекцией терапии с целью выявления/исключения осложнений ССЛ и сопутствующих заболеваний кишечника, амилоидоза [37,39,40].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

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

- Рекомендуется проведение биопсии почки с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) и патологоанатомическим исследованием биопсийного (операционного) препарата пациентам с хронической болезнью почек/признаками почечной недостаточности перед назначением/коррекцией терапии с целью выявления/исключения амилоидоза [25,30].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется проведение КТ органов грудной полости с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям всем пациентам перед назначением/коррекции терапии с целью выявления/исключения патологических изменений [85,86].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

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

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

- Рекомендуется проведение бронхоскопии с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) всем пациентам при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным КТ органов грудной клетки [85,86,103–107,112].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

2.3.3. Иные диагностические исследования

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

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-травматолога ортопеда первичный пациентам с функциональной недостаточностью суставов с целью решения вопроса о необходимости ортопедической коррекции [1,3,5,10,30,60].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога первичный всем пациентам перед назначением/коррекцией терапии с целью выявления очагов хронической инфекции ЛОР органов и решения вопроса о проведении санации [1,5,10,30].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется проведение санации очагов хронической инфекции ЛОР органов всем пациентам перед назначением/коррекцией терапии с целью снижения риска развития инфекционных осложнений в условиях проведения патогенетической терапии [1,5,10,30].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога повторный всем пациентам после проведения санации очагов хронической инфекции с целью контроля ее эффективности [1,5,10,30].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуются прием (осмотр, консультация) врача-детского стоматолога первичный всем пациентам перед назначением/коррекцией терапии с целью определения состояния ротовой полости и необходимости ее санации [30,31].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуются проведение санации ротовой полости пациентам с очагами хронической инфекции перед назначением/коррекцией терапии с целью снижения риска развития инфекционных осложнений в условиях проведения патогенетической терапии [30,31].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-детского стоматолога повторный всем пациентам после санации очагов хронической инфекции ротовой полости с целью контроля ее эффективности [30,31].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуются прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный с обязательной биомикроскопией глаза всем пациентам перед назначением/коррекцией терапии с целью выявления/исключения поражения органа зрения и определения тактики лечения [1,5,10,30].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

- Рекомендуются прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога повторный с обязательной биомикроскопией глаза всем пациентам с выявленной патологией с целью контроля эффективности терапии, а также решения вопроса об оперативном лечении в условиях офтальмологического стационара [1,5,10,30].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуются прием (осмотр, консультация) врача-детского кардиолога первичный пациентам с нарушением сердечной деятельности и/или артериальной

гипертензией перед назначением/коррекцией терапии с целью решения вопроса о проведении кардиотропной и/или гипотензивной терапии [35].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-детского кардиолога повторный пациентам с нарушением сердечной деятельности и/или артериальной гипертензией с целью контроля эффективности кардиотропной и/или гипотензивной терапии [35].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-детского эндокринолога первичный пациентам с эндокринологической патологией перед назначением/коррекцией терапии с целью разработки тактики дальнейшего обследования и лечения [1,3,5,11,30,31].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-детского эндокринолога повторный пациентам с эндокринологической патологией с целью контроля эффективности терапии [1,3,5,11,30,31].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-диетолога первичный всем пациентам с нарушением питания перед назначением/коррекцией терапии с целью разработки индивидуальной программы диетического питания [30,31,113,114].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-диетолога повторный всем пациентам с нарушением питания с целью контроля выполнения индивидуальной программы диетического питания, рекомендаций по пищевому поведению в амбулаторных условиях [30,31,113,114].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный пациентам с неврологической симптоматикой перед назначением/коррекцией терапии с целью решения вопроса о проведении терапии [1,3–5,10,11,30,51].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-невролога повторный пациентам с неврологической симптоматикой, психотическими реакциями с целью контроля эффективности терапии [1,3–5,10,11,30,51].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-нефролога первичный пациентам с нефротическим синдромом, изменениями в биохимическом анализе крови общетерапевтическом, общем (клиническом) анализе мочи, типичных для развития амилоидоза/почечной недостаточности перед назначением/коррекцией терапии с целью решения вопроса о тактике лечения [1,3–5,10,11,25,30,51].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-нефролога повторный пациентам с нефротическим синдромом, изменениями в биохимическом анализе крови общетерапевтическом, общем (клиническом) анализе мочи, типичных для развития амилоидоза/почечной недостаточности с целью контроля эффективности терапии [1,4,5,10,11,25,30,51].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Контроль эффективности – см. Приложения А3, Г3-8, Г10.

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-детского уролога-андролога первичный пациентам мужского пола и воспалительными изменениями мошонки перед назначением/коррекцией терапии с целью решения вопроса о тактике лечения [1–5,8,11].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-детского уролога-андролога повторный пациентам мужского пола с воспалительными изменениями мошонки с целью контроля эффективности терапии [1–5,8,11].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

проведении химиопрофилактики или противотуберкулезной химиотерапии [1,5,30].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (тестирование, консультация) медицинского психолога первичный всем пациентам старше 1 года и всем родителям (вне зависимости от возраста ребенка) с целью гармонизации процесса формирования детской личности в условиях тяжелого хронического заболевания и оптимизации детско-родительских отношений; повышения приверженности лечению, сотрудничеству с врачом и медицинским персоналом для достижения ремиссии заболевания; достижения психологической адаптации в социуме; разработки индивидуальной программы психологической реабилитации пациента и его родителей [95].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- Рекомендуется прием (тестирование, консультация) медицинского психолога повторный всем пациентам старше 1 года и всем родителям после завершения программы психологической реабилитации с целью оценки ее эффективности [95].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- Рекомендуется осмотр (консультация) врача-физиотерапевта первичный всем пациентам с функциональной недостаточностью после снижения активности заболевания с целью разработки программы физиотерапевтических процедур в рамках программы медицинской реабилитации [115,116].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача по лечебной физкультуре (ЛФК) первичный пациентам с функциональной недостаточностью после снижения активности заболевания с целью разработки программы медицинской реабилитации [115,116].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется проведение медицинской реабилитации всем пациентам с функциональной недостаточностью после снижения активности заболевания [115,116].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется осмотр (консультация) врача-физиотерапевта повторный всем пациентам с функциональной недостаточностью после окончания программы физиотерапевтических процедур в рамках программы медицинской реабилитации с целью оценки ее эффективности [115,116].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача по ЛФК повторный всем пациентам с функциональной недостаточностью после окончания программы медицинской реабилитации с целью оценки ее эффективности [115,116].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

3. Лечение пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию, 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 ССЛ, в условиях ревматологического стационара [30,42].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

3.1. Консервативное лечение

- Рекомендуется назначение только НПВП (M01A) у пациентов с неустановленным диагнозом ССЛ с целью купирования лихорадки и болевого синдрома на этапе обследования [117,118].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –4)

- Рекомендуется назначение НПВП с целью купирования лихорадки и болевого синдрома у пациентов с установленным диагнозом ССЛ (M01A) [30,117,118].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –4)

- Рекомендуется назначение #диклофенака** (M01AB) детям старше 6 лет в дозе 0,5–3 мг/кг/сутки или нимесулида (M01AX) детям старше 2 лет в дозе 1,5 мг/кг в 2–3 приема, (не более 5 мг/кг в сутки), детям старше 12 лет в дозе 3-5 мг/кг/сутки или #мелоксикама (M01AC) детям старше 2 лет в дозе 0,125 мг/кг в сутки, детям старше 15 лет в дозе 7,5–15 мг/сутки, или ибупрофена** (M01AE01) детям старше

3 мес., до 30 мг/кг/сут в 3–4 приема с целью достижения противовоспалительного, обезболивающего и жаропонижающего эффекта [30,117–123].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: НПВП (M01A) назначаются в следующих дозировках:

*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 лет в суспензии, старше 12 лет – в таблетках

Мелоксикам (M01AC) применяется у детей с 2 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 ГКС (H02AB) перорально и/или внутривенно, и/или внутрисуставно, и/или иммунодепрессантов, и/или генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) до завершения полного лабораторно-инструментального обследования, исключения онкологических и онкогематологических заболеваний и установления диагноза ССЛ [67,68,124].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: применение #Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина, ГКС, иммунодепрессантов (сульфасалазина**, #метотрексата**), ГИБП (#канакинумаба** или #тоцилизумаба**, или адалимумаба**, или этанерцепта**) при онкологических и онкогематологических заболеваниях, протекающих под маской ССЛ, значительно затруднит в дальнейшем верификацию диагноза, так как они обладают выраженным иммуносупрессивным эффектом, нивелируют клиническую и морфологическую картину злокачественных новообразований.

- Рекомендуется проведение пульс-терапии #метилпреднизолоном** (H02AB) в дозе 10-30 мг/кг/введение внутривенно в течение 3, при необходимости 5 дней подряд) пациентам с установленным диагнозом ССЛ на этапе обследования, при выраженном болевом синдроме и/или опасных для жизни системных проявлениях (стойкая фебрильная или гектическая лихорадка и/или перикардит, и /или плеврит,

и/или перитонит), и/или при затяжной фебрильной миалгии (ЗФМ) с целью достижения быстрого противовоспалительного эффекта [5,30,51,125–129].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

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

- Рекомендуется назначение #преднизолона** (H02AB) или #метилпреднизолона** (H02AB) перорально в дозе 1 мг/кг в сутки пациентам с затяжной фебрильной миалгией с целью достижения противовоспалительного эффекта [5,30,51,128–131].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- Рекомендуется внутрисуставное введение ГКС (H02AB) #бетаметазона**(H02AB) или триамцинолона не чаще 1 раз в 4 мес в случае обострения артрита в качестве сопутствующей терапии с целью достижения быстрого противовоспалительного эффекта [30].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: показания к внутрисуставному введению ГКС – выраженный болевой синдром при моноартрите или олигоартрите.

#Триамцинолон применяется в качестве внутрисуставных инъекций у детей с возраста старше 12 лет до 10 мг препарата.

#Бетаметазон**(H02AB) применяется в качестве внутрисуставных инъекций у детей с возраста 3-х лет до 4 мг препарата.

При применении #бетаметазона**(H02AB) или #триамцинолона вне возрастных показаний назначаются по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей и детей в возрасте старше 15 лет.

- Рекомендуется назначение #Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина в качестве постоянной терапии пациентам с типичными атаками ССЛ, гомозиготностью, компаунд-гетерозиготностью, гетерозиготностью по мутациям гена *MEFV* с целью снижения частоты приступов/развития ремиссии ССЛ [51,132–134].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

- Рекомендуется назначение #Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина в стартовой суточной дозе 0,5 мг/сут – у детей до 5 лет, 0,5-1,0 мг/сут – 5-10 лет, 1,0-1,5 мг/сут – у детей старше 10 лет [51,132–134].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: суточная доза #Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина может применяться одномоментно или быть разделена на 2 и более приема в зависимости от переносимости и желания пациента.

- Рекомендуется повышение дозы #Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина на 0,5 или 0,6 мг в сутки при сохраняющейся воспалительной активности, несмотря на соблюдение рекомендованной начальной дозы препарата при тщательном мониторинге побочных эффектов с целью снижения частоты приступов/развития ремиссии ССЛ [51,132–134].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: суточная доза (0,5 или 0,6 мг) выбирается в зависимости от доступной лекарственной формы препарата; воспалительная активность определяется продолжающимися приступами или повышенными острофазовыми маркерами воспаления между приступами.

При сохранении приступов >1 приступа в месяц ≥ 3 месяцев – решается вопрос о назначении ГИБП.

#Безвременника осеннего семян экстракт/колхицин назначается в комбинации с НПВП на момент атаки ССЛ.

#Безвременника осеннего семян экстракт/колхицин 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 А3, Г3-Г8

- Рекомендуется назначение #Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина в качестве постоянной терапии пациентам с хроническим поражением суставов, доминирующим в клинической картине, гомозиготностью или компаунд-гетерозиготностью по мутациям гена *MEFV* с целью развития ремиссии ССЛ [51,132,134].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: режим дозирования см. выше.

#Безвременника осеннего семян экстракт/колхицин назначается в сочетании с иммунодепрессантом (см. ниже).

Контроль эффективности терапии – см. Приложения А3, Г1-Г10

- Рекомендуется назначение #Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина в качестве постоянной терапии пациентам с затяжной фебрильной миалгией с целью снижения частоты приступов/развития ремиссии ССЛ [51,132,134].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: режим дозирования см. выше.

#Безвременника осеннего семян экстракт/колхицин назначается в сочетании с ГКС на момент атаки в дозе 1 мг/кг (см. выше).

Контроль эффективности терапии – см. Приложения А3, Г3-Г8

- Рекомендуется назначение #Безвременника осеннего семян экстракта /колхицина в качестве постоянной терапии пациентам-родственникам больных ССЛ, с отсутствием клинических проявлений, имеющим постоянное повышение острофазовых маркеров воспаления/протеинурию, гомозиготность или компаунд-гетерозиготность по мутациям гена *MEFV* с целью снижения воспалительной активности [132].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: режим дозирования см. выше.

Контроль эффективности терапии – см. Приложения А3, Г3-Г8

- Не рекомендуется превышение дозы #Безвременника осеннего семян экстракта /колхицина >2,0 мг/сут с целью предотвращения развития нежелательных явлений [51,132–135].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *превышение максимально рекомендуемой дозы не приводит к значимому возрастанию выраженности и частоты достижения эффекта, но существенно увеличивает риски развития нежелательных явлений (гипертрансаминаземии, миопатии, цитопении и др.), включая тяжелые.*

- Не рекомендуется назначение #Безвременника осеннего семян экстракта /колхицина или изменение его дозы для купирования атаки ССЛ [51,135].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *#Безвременника осеннего семян экстракт/колхицин не купирует атаку ССЛ и повышение его дозы в момент атаки клинически нецелесообразно.*

- Рекомендуется назначение ингибитора интерлейкина (ИЛ-1 β) #канакинумаба** ингибитора интерлейкина (ИЛ-1 α и ИЛ-1 β) анакинры** комплаентным пациентам с колхицин-резистентной ССЛ, имеющим >1 атаки в месяц, получающим максимально переносимую дозу #Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина на протяжении ≥ 3 месяцев [135–138].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

- Рекомендуется назначение ингибитора интерлейкина (ИЛ-1 β) (#канакинумаба** (L04AC) или ингибитора интерлейкина (ИЛ-1 α и ИЛ-1 β) анакинры** (L04AC03) колхицин-резистентным пациентам с типичными атаками ССЛ, гомозиготностью, компаунд-гетерозиготностью, гетерозиготностью по мутациям гена *MEFV* с целью снижения частоты приступов/развития ремиссии ССЛ [135–138].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: #канакинумаб** (L04AC) назначается пациентам с установленной колхицин-резистентностью (см. Приложение Г3) при неэффективности ступенчатого повышения дозы #Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина вплоть до максимальной.

Контроль эффективности терапии – см. Приложения А3, Г3-Г8

- Рекомендуется назначение ингибитора интерлейкина (ИЛ-1 β) #канакинумаба** (L04AC) или ингибитора интерлейкина (ИЛ-1 α и ИЛ-1 β) анакинры** (L04AC03) пациентам с тяжелыми редкими атаками ССЛ и с повышенным риском развития вторичного амилоидоза с целью снижения частоты приступов/развития ремиссии ССЛ и предотвращения развития амилоидоза [135–138].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Контроль эффективности терапии – см. Приложения А3, Г3-Г8

- Рекомендуется назначение ингибитора интерлейкина (ИЛ-1 β) #канакинумаба** (L04AC) или ингибитора интерлейкина (ИЛ-1 α и ИЛ-1 β) анакинры** (L04AC03) колхицин-резистентным пациентам с хроническим поражением суставов, доминирующим в клинической картине, гомозиготностью или компаунд-гетерозиготностью по мутациям гена *MEFV* с целью снижения частоты приступов/развития ремиссии ССЛ [135,136].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: #канакинумаб** (L04AC) или анакинра** (L04AC03) назначаются при неэффективности #Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина в адекватной дозе в сочетании с НПВП и иммунодепрессантом.

Контроль эффективности терапии – см. Приложения А3, Г1-Г10

- Рекомендуется назначение интерлейкина ингибитора (ИЛ-1β) #канакинумаба** (L04AC) или интерлейкина ингибитора (ИЛ-1α и ИЛ-1β) анакинры ([L04AC03](#)) колхицин-резистентным пациентам с затяжной фебрильной миалгией с целью ее купирования [135,136,139].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: # канакинумаб** (L04AC08) или анакинра** ([L04AC03](#)) назначаются при неэффективности #Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина в адекватной дозе в сочетании с ГКС на момент атаки.

Контроль эффективности терапии – см. Приложения А3, Г3-8

- Рекомендуется назначение #канакинумаба** (L04AC) детям с массой $\geq 7,5 \leq 40$ кг в дозе 2 мг/кг 1 р 4 нед, п/к; > 40 кг – в дозе 150 мг 1 раз в 4 нед п/к в комбинации с #Безвременника осеннего семян экстрактом/колхицином в максимально переносимой дозе с целью индукции ремиссии ССЛ [136,138].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: #канакинумаб** (L04AC) назначается пациентам с установленной колхицин-резистентностью. Колхицин-резистентными считаются полностью комплаентные пациенты, имеющие >1 атаки в месяц, получающие максимально переносимую дозу #Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина на протяжении ≥ 3 месяцев. Перед отнесением пациента к колхицин-резистентным следует убедиться в его комплаентности. #Канакинумаб** (L04AC) может быть назначен пациентам с тяжелыми редкими атаками ССЛ и с повышенным риском развития вторичного амилоидоза.

Введение #канакинумаба** (L04AC) может проводиться в амбулаторных и стационарных условиях.

Детям младше 2 лет #канакинумаб** (L04AC) назначается по жизненным показаниям, по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей.

- Рекомендуется при достижении клинического эффекта через 7 дней после инъекции #канакинумаба** (L04AC) пациентам с массой тела ≤ 40 кг проведение

поддерживающей терапии #канакинумабом**(L04AC) в дозе 2 мг/кг 1р/4 нед подкожно, пациентам с массой тела >40 кг – в дозе 150 мг 1 р/4 нед подкожно с целью поддержания ремиссии ССЛ [138].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *клиническим эффектом является прекращение атаки: купирование лихорадки, боли в животе и/или в грудной клетке, других симптомов ССЛ, снижение/нормализация острофазовых показателей воспаления (СОЭ, СРБ, число лейкоцитов крови).*

- Рекомендуется при не достижении клинического эффекта через 7 дней после инъекции #канакинумаба** (L04AC) проведение второй инъекции #канакинумаба** (L04AC) пациентам с массой тела ≤40 кг в дозе 2 мг/кг подкожно, пациентам с массой тела >40 кг – в дозе 150 мг подкожно с целью индукции ремиссии ССЛ [138].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *не достижением клинического эффекта является сохранение лихорадки, боли в животе и/или в грудной клетке, других симптомов ССЛ, персистирование/нарастание острофазовых показателей воспаления (СОЭ, СРБ, число лейкоцитов крови).*

- Рекомендуется при достижении полного клинического эффекта после второй инъекции #канакинумаба**(L04AC) проведение поддерживающей терапии #канакинумабом**(L04AC) пациентам с массой тела ≤40 кг в дозе 4 мг/кг 1р/4 нед подкожно, пациентам с массой тела > 40 кг – в дозе 300 мг 1 р/4 нед подкожно с целью поддержания ремиссии ССЛ [138].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Контроль эффективности терапии – см. Приложения А3, Г1-Г10

- Рекомендуется назначение анакинры** (L04AC03) пациентам с массой тела менее 50 кг в дозе 1-2 мг/кг/сутки, пациентам с массой тела ≥50 кг в дозе 100 мг/сутки подкожно с целью снижения частоты приступов/развития ремиссии ССЛ [133,135–138].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Контроль эффективности терапии – см. Приложения А3, Г1-Г10

- Рекомендуется при достижении клинического эффекта в течение месяца проведение поддерживающей терапии анакинрой** (L04AC03) пациентам с массой

тела менее 50 кг в дозе 1-2 мг/кг/сутки, пациентом с массой тела ≥ 50 кг в дозе 100 мг/сутки подкожно с целью поддержания ремиссии ССЛ [133,135–138].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств –3)

- Рекомендуется при недостаточном ответе на терапию повышение дозы анакинры** (L04AC03) до 4 мг/кг/сутки подкожно с целью индукции ремиссии [136].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

- Рекомендуется назначение #метотрексата** (L01BA) в дозе 15 мг/м²/нед подкожно или #сульфасалазина** (A07EC) в дозе 30-40 мг/кг перорально в 2 приема пациентам с ССЛ пациентам с хроническим поражением суставов, доминирующим в клинической картине, гомозиготностью или компаунд-гетерозиготностью по мутациям гена *MEFV* с неэффективностью #Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина в максимально переносимой дозе, а также при сочетании ССЛ с ЮА с целью индукции ремиссии артрита [131,136,140–148].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: #метотрексат** (L01BA) назначается по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей и детей в возрасте старше 15 лет.

#Сульфасалазин** (A07EC) назначается по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей и детей в возрасте старше 15 лет.

Выбор препарата осуществляется врачом-ревматологом на основании особенностей клинической картины и характера течения суставного синдрома.

На любом этапе лечения при развитии непереносимости и/или неэффективности #сульфасалазина** (A07EC) или #метотрексата** (L01BA) допустимо переключение между препаратами.

Контроль эффективности терапии – см. Приложения А3, Г1-Г10

- Не рекомендуется увеличение дозы #метотрексата** (L01BA) >15 мг/м²/нед (не более 25 мг/нед) с пациентам активным хроническим артритом и/или сочетанием ССЛ с ЮА с целью профилактики развития нежелательных явлений [131,136,140,142–145,147–149].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: повышение дозы #метотрексата** (L01BA) не ассоциировано с дополнительными терапевтическими преимуществами.

- Рекомендуется назначение фолиевой кислоты** (B03BB) в дозе 1 мг каждый день или 2,5 мг 1 раз в неделю перорально в период приема #метотрексата**(L01BA) с целью предотвращения побочных эффектов применения #метотрексата** (L01BA) [147,150,151].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется при неэффективности #канакинумаба**(L04AC) назначение #тоцилизумаба** (L04AC) в дозе 8 мг/кг/введение внутривенно 1 раз в 2 нед или в дозе 162 мг подкожно 1 раз в неделю в комбинации с #Безвременника осеннего семян экстрактом /колхицином и/или #метотрексатом** (L01BA (при его непереносимости)), и/или #сульфасалазином**(A07EC) (при его переносимости) у пациентов с активным хроническим артритом и/или сочетанием ССЛ с ЮА с целью индукции ремиссии системных проявлений ССЛ [136,137,152–157].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: #тоцилизумаб** (L04AC) 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 А3, Г1-Г10

- Рекомендуется при непереносимости #канакинумаба** (L04AC) переключение на #тоцилизумаб** (L04AC) в дозе 8 мг/кг/введение внутривенно 1 раз в 2 нед или в дозе 162 мг подкожно 1 раз в неделю в комбинации с #Безвременника осеннего семян экстрактом/колхицином и/или #метотрексатом** (L01BA (при его непереносимости)), и/или #сульфасалазином**(A07EC) (при его переносимости) у пациентов с активным хроническим артритом и/или сочетанием ССЛ с ЮА с целью поддержания/индукции ремиссии ССЛ [136,137,152–157].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: #тоцилизумаб** (L04AC) 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 А3, Г1-Г10

- Рекомендуется при непереносимости #Безвременника осеннего семян экстракта /колхицина проведение монотерапии #тоцилизумабом** (L04AC) в дозе 8 мг/кг/введение внутривенно 1 раз в 2 нед или в дозе 162 мг подкожно 1 раз в неделю или в сочетании с #метотрексатом** (L01BA) (при его переносимости) или

*#сульфасалазином** (A07EC) (при его переносимости) у пациентов с активным хроническим артритом и/или сочетанием ССЛ с ЮА с целью индукции ремиссии системных проявлений ССЛ [136,137,152–157].*

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *#тоцилизумаб** (L04AC) 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 А3, Г1-Г10

- Рекомендуется переключение на ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа)** (L04AB) пациентам с активным хроническим артритом, доминирующим в клинической картине и/или сочетанием ССЛ с ЮА, гомозиготностью или компаунд-гетерозиготностью по мутациям гена *MEFV* при неэффективности *#Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина* в сочетании с *#метотрексатом** (L01BA)* или *#сульфасалазином** (A07EC)* с целью индукции ремиссии артрита [30,129,136,137,141,146,149,158].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *ингибиторы ФНО-альфа** (L04AB) назначаются только пациентам с хроническим артритом, который доминирует в клинической картине и не отвечает на терапию *#Безвременника осеннего семян экстрактом/колхицином* в сочетании с *#метотрексатом** (L01BA)* в дозе 15 мг/м² 1 раз в неделю подкожно или *#сульфасалазином** (A07EC)* в дозе 30-40 мг/кг/сутки.*

*#Адалимумаб** (L04AB), #этанерцепт** (L04AB), #голимумаб** (L04AB) назначаются по жизненным показаниям, по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей и детей в возрасте старше 15 лет.*

Контроль эффективности терапии – см. Приложения А3, Г1-Г10

- Рекомендуется назначение ингибиторов фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) *#адалимумаба** (L04AB)* детям с массой тела от 10 до 30 кг – 20 мг 1 раз в 2 нед; >30 кг – 40 мг 1 раз в 2 недели, или *#этанерцепта** (L04AB)* 0,4 мг/кг/введение подкожно 2 раза в нед. или 0,8 мг/кг/введение 1 раз в нед в комбинации с *#Безвременника осеннего семян экстрактом/колхицином* в максимально переносимой дозе, с *#метотрексатом** (L01BA)* (при его переносимости) в дозе 15 мг/м² 1 раз в неделю подкожно или с *#сульфасалазином** (A07EC)* в дозе 30-40 мг/кг/сутки перорально [30,129,136,137,141,146,149,158–164].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: ингибиторы ФНО-альфа** (L04AB) назначаются только пациентам с хроническим артритом, который доминирует в клинической картине и не отвечает на терапию #Безвременника осеннего семян экстрактом/колхицином в сочетании с #метотрексатом** (L01BA) в дозе 15 мг/м² 1 раз в неделю подкожно или #сульфасалазином** (A07EC) в дозе 30-40 мг/кг/сутки, или сочетанием ССЛ с ЮА.

При непереносимости #Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина ингибиторы ФНО-альфа применяются в комбинации с #метотрексатом** (при его переносимости) или #сульфасалазином** (при его переносимости).

#Адалимумаб** (L04AB), #этанерцепт** (L04AB), #голимумаб** (L04AB) назначаются 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-Г10

- Рекомендуется проведение оценки эффективности патогенетической терапии по FМF50, индексу активности аутовоспалительных заболеваний (АIDAI) через 3 месяца после начала терапии и далее каждые 6 месяцев; тяжести заболевания по Международному индексу тяжести (ISSF) ССЛ – 1 раз в 6 месяцев, индекса повреждения (ADDI) – 1 раз в год [133,165–167].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: при тяжелом варианте заболевания и сохранении даже минимальной активности на колхицинотерапии пациенты рассматриваются как кандидаты на назначение ГИБП.

Контроль эффективности терапии – см. Приложения Г4-Г8.

3.1.1. Основные принципы лечения семейной средиземноморской лихорадки

Основой лечения ССЛ является длительное применение #Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина в адекватной дозе. #Безвременника осеннего семян экстракта/колхицин должен назначаться немедленно, как только поставлен диагноз ССЛ всем пациентам. Препарат эффективен у 90% пациентов.

Несмотря на удовлетворительную переносимость #Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина, возможно развитие нежелательных явлений терапии, особенно – при превышении рекомендуемых доз, что требует регулярного клинико-лабораторного контроля за пациентами, получающими колхицин.

5–10% пациентов не переносят терапию #Безвременником осенним семян экстрактом/колхицином.

У пациентов с колхицинорезистентностью и непереносимостью #Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина эффективно применение ингибитора интерлейкина (ИЛ-1 β) #канакинумаба**. Пациенты, получающие #канакинумаб**, должны продолжать получать #Безвременник осенний семян экстракт/колхицин в максимально переносимой дозе.

Отдаленные исходы напрямую зависят от тяжести фенотипа, характера генотипа (гомозиготность по *p.M694V* и *α/α SAA1*), задержки постановки диагноза и начала эффективной терапии, адекватности дозировки #Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина.

Показано также, что колхициноterapia существенно улучшает качество жизни, связанное со здоровьем [4,51,132].

3.1.2. Лечение гемофагоцитарного синдрома у пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой

- Рекомендуется назначение терапии всем пациентам после проведения диагностики, в том числе дифференциальной диагностики, и установления/подтверждения диагноза ССЛ с гемофагоцитарным синдромом, в условиях ревматологического стационара [30,42].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется проведение пульс-терапии #метилпреднизолоном** (HO2AB) в дозе 20–30 мг/кг/введение внутривенно или назначение #дексаметазона** (HO2AB) в дозе 10–20 мг/м²/сутки внутривенно в сочетании (или без) с преднизолоном** (HO2AB) для перорального приема 1-2 мг/кг/сутки, #циклоспорином** (L04AD) в дозе 5-7 мг/кг/сутки перорально или внутривенно с целью купирования ГФС [42,98,168–172].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: #дексаметазон** (HO2AB) 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 #дексаметазона** (HO2AB) после купирования клинических и лабораторных признаков ГФС по следующей схеме: 10 -20 мг/м²/сут в течение 1-2 нед, в дозе 5-10 мг/м²/сут в течение 3-4 нед, в дозе 2,5 -5 мг/м²/сут в течение 5-6 нед, в дозе 1,25-2,5 мг/м²/сут в течение 7-8 нед [168,172].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

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

- Рекомендуется назначение #канакинумаба** (L04AC) подкожно в дозе 4 мг/кг/введение в раз в 4 недели с целью купирования ГФС[173].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: #канакинумаб**(L04AC) назначается в сочетании с ГКС и #циклоспорином**(L04AD) в дозе 5 мг/кг/сут.

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

- Рекомендуется назначение #иммуноглобулина человека нормального** (J06BA) в дозе 2 г/кг внутривенно с целью достижения иммуносупрессивного эффекта [98,170,172,174–177].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

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

- Рекомендуется назначение антитромботических средств (B01A): препаратов из группы гепарина (B01B), антиагрегантов кроме гепарина (B01AC), антифибринолитических средств (B02A), прямых ингибиторов фактора Ха (B01AF) при наличии гиперкоагуляции и поражения эндотелия сосудов по данным коагулограммы и тромбоэластограммы, при развитии коагулопатии и диссеминированного внутрисосудистого свертывания по данным коагулограммы (ориентировочное исследование системы гемостаза) и тромбоэластографии в соответствии с международными рекомендациями [45,47,48].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

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

- Рекомендуется назначение #ритуксимаба** (L01XC) в качестве ГИБП первого выбора у пациентов с ГФС и активной Эпштейна-Барр вирусной инфекцией в дозе 375 мг/м² в неделю внутривенно 1 раз в нед в течение 4 последовательных недель в сочетании с #циклоспорином** (L04AD) 5-7 мг/кг/сутки и #иммуноглобулином человека нормальным** (J06BA) 1-2 г/кг с целью подавления репликации вируса в В-лимфоцитах и купирования ГФС [42,98,168–172,178].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

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

*#Ритуксимаб** (L01XC) назначается в сочетании с #циклоспорином** и #иммуноглобулином человека нормальным** (J06BA).*

- Рекомендуется назначение #ритуксимаба** (L01XC) в комбинации с #котримоксазолом** (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 [179–187].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется при присоединении инфекции и развитии сепсиса, сопровождающихся повышением уровня прокальцитонина крови, назначение сначала эмпирической антибактериальной терапии, а в дальнейшем антибактериальных препаратов системного действия (J01), влияющих на грамположительную, грамотрицательную и анаэробную флору (комбинации пенициллинов, включая комбинации с ингибиторами бета-лактамаз (J01CR); цефалоспорины 4-го поколения (J01DE); карбапенемы (J01DH); другие

антибактериальные препараты (J01XX); антибиотики гликопептидных структур (J01XA); другие аминогликозиды (J01GB); в сочетании с противогрибковыми препаратами системного действия (J02A) по чувствительности микрофлоры в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению сепсиса у детей [78].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

- Рекомендуется через 2-4 недели оценить эффективность лечения ГФС с целью решения вопроса о продолжении индукционной терапии или смены схемы лечения [188].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

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

- Рекомендуется проводить лечение ГФС до достижения неактивной стадии [188].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

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

3.2. Хирургическое лечение

- Рекомендуется эндопротезирование сустава с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) детям с 3-4 стадией вторичного коксартроза с учетом возрастных ограничений [30,42].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

3.3. Немедикаментозное лечение

- Рекомендуется проведение заместительного гемодиализа пациентам с амилоидозом и терминальной ХПН [5].

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

- Рекомендуется употребление пищи с повышенным содержанием кальция и витамина D с целью профилактики остеопороза пациентам, получающим ГКС [30,42,113,114].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- Рекомендуются шины, лонгеты, стельки и легкие съемные аппараты с целью коррекции ортопедических нарушений пациентам с хроническим артритом, деформациями в суставах и нарушением роста нижних конечностей [30,42].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой, 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 с целью восстановления их функциональной способности [115,116].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: проводится у всех пациентов с хроническим артритом; разрабатывается индивидуальная программа реабилитации; формулируются цели и задачи проведения реабилитационных мероприятий на основе реабилитационного диагноза и реабилитационного потенциала на день, на неделю, на весь период реабилитации; определяются двигательный режим, индивидуальные границы интенсивности применяемых воздействий на пациента, имеющего нарушения

функций; разрабатывается индивидуальная программы ЛФК; определяются методы реабилитации: медикаментозные средства, кинезитерапия, механотерапия, в том числе лечебная механотерапия в воде, физиотерапия, робототехника, экзоскелеты, информационные технологии, психологическая коррекция, эрготерапия,; выбираются формы медицинской реабилитации на различных этапах ее применения, в различные периоды течения заболевания (индивидуальное, групповое занятие, занятие с применением телемедицинских технологий); осуществляется консультирование законных представителей детей, нуждающихся в медицинской реабилитации, и обучение их реабилитационным методикам, разрешенным к применению в домашних условиях, и навыкам ухода за тяжелобольными детьми

- Рекомендуется проведение физиотерапии всем пациентам с поражением суставов, мышечной атрофией, стероидной миопатией при достижении ремиссии [115,116].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *разрабатывается план, формулируются цель и задачи применения физиотерапии у пациента с ССЛ при реализации индивидуальной программы реабилитации; методы физиотерапии: воздействие электрическим полем высокой частоты, магнитотерапия, воздействие поляризованным светом, механотерапия, термовоздействие и санаторно-курортного лечения (климато-, бальнеопелоидотерапия) выбираются в зависимости от различных периодов течения заболевания.*

- Рекомендуется проведение школы психологической реабилитации для пациентов с ССЛ и их родственников [95].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *медицинская реабилитация обязательно сочетается с психологической реабилитацией детей и их родителей; разрабатывается индивидуальная программа психологической реабилитации и психотерапевтической программы с учетом клинической картины заболевания, выявленных психологических и психосоциальных механизмов психического расстройства, с учетом клинической картины, особенностей личности, психотерапевтической гипотезы, психотерапевтических мишеней, выбираются методы психологической интервенции (психотерапии, психологического консультирования, психологической коррекции и психологической реабилитации); виды психотерапии (динамическая, когнитивно-поведенческая, экзистенциально-гуманистическая, психотерапии с помощью неосновных ее направлений – арт-терапия, телесноориентированная психотерапия,*

психодрама, суггестивная психотерапия и т.п.); формы психотерапии (индивидуальная, семейно-супружеская, групповая, психотерапии в условиях естественной среды, средовой психотерапии).

5. Профилактика и диспансерное наблюдение пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

5.1. Профилактика

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

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-генетика повторный родителям после установления диагноза ребенку с целью медико-генетического консультирования по вопросу генетического риска рождения в этой семье детей с ССЛ [2,3,5,11,30,31].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *ССЛ обычно наследуется по аутосомно-рецессивному типу, при котором оба родителя больного человека с двумя патогенными вариантами MEFV являются здоровыми гетерозиготными носителями. Однако в популяциях с высоким уровнем носительства и /или высоким уровнем кровнородственных браков возможно, что один или оба родителя имеют два патогенных варианта и болеют.*

Сообщалось также об аутосомно-доминантном типе наследования ССЛ, когда гетерозиготные носители патогенных вариантов в гене MEFV имели как мягкое течение заболевания, так и тяжелое.

Таким образом, целесообразно рассмотреть вопрос о молекулярно-генетическом тестировании родителей пробанда для установления их генетического статуса. Если оба родителя являются гетерозиготами, риск у братьев и сестер унаследовать два патогенных варианта составляет 25%.

В семьях, где есть пациенты с ССЛ, возможно проведение пренатальной и преимплантационной диагностики. Для этого родителям необходимо обратиться в специализированные диагностические лаборатории и медицинские центры.

Пренатальная диагностика проводится молекулярно-генетическими или биохимическими методами, путем исследования ДНК, выделенной из биоптата ворсин хориона на 9-11 неделе беременности.

Первичная профилактика также включает наблюдение за членами семей больных подтвержденной ССЛ с тщательным контролем за появлением симптомов,

динамикой лабораторных показателей активности (СОЭ, СРБ, САА) у асимптомных индивидуумов с выполнением, при необходимости, генетического тестирования на мутации гена *MEFV*.

- Рекомендуется проведение профилактики осложнений и обострений ССЛ, побочных эффектов патогенетической терапии [11,51].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: для профилактики обострений и осложнений ССЛ 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; исключается применение живых вакцин и иммуномодуляторов.

Для снижения риска развития побочных эффектов патогенетических препаратов проводится регулярный мониторинг клинических и лабораторных показателей безопасности; исключается применение лекарственных препаратов, усиливающих токсичность ГКС, #Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина, иммунодепрессантов и ГИБП.

- Не рекомендуется пациентам, получающим ГИБП, проводить иммунизацию живыми и живыми ослабленными вакцинами одновременно с терапией #Безвременника осеннего семян экстрактом/колхицином и/или ГИБП, и/или иммунодепрессантом [30,189].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: безопасность подобного сочетания не установлена. Может развиться обострение ССЛ. Отсутствуют данные о вторичной передаче инфекции от пациентов, иммунизированных живыми вакцинами, к пациентам, получающим ГИБП.

5.2. Диспансерное наблюдение пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой в условиях стационара/дневного стационара, инициировавшего назначение патогенетической терапии

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. раздел 2.1.1.

Физикальное обследование см. раздел 2.1.2.

- Рекомендуется проведение общего (клинического) анализа крови развернутого всем пациентам с целью выявления активности болезни и контроля безопасности патогенетических препаратов [11,44].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: показатели клинического анализа крови должны быть в пределах нормальных значений. Одно-, двух или трехростковая цитопения может быть, в числе прочего, нежелательным проявлением лечения #Безвременника осеннего семян экстрактом/колхицином, и/или ГИБП, и/или иммунодепрессанта.

Лейкопения, агранулоцитоз наиболее часто развивается при применении Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина, #сульфасалазина** #тоцилизумаба**, реже – #канакинумаба**, ингибиторов ФНО-альфа, #метотрексата**.

Апластическая анемия может развиться на фоне лечения #Безвременника осеннего семян экстрактом /колхицином.

При передозировке #Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина может развиться – тяжелое угнетение костного мозга с лейкопенией тромбоцитопенией, коагулопатией.

Тромбоцитопения может развиваться на фоне длительного лечения #Безвременника осеннего семян экстрактом/колхицином, а также любым ГИБП и иммунодепрессантом.

- Рекомендуется снижение дозы #Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина в 2 раза, пропуск инъекции/инфузии ГИБП и/или инъекции/приема #метотрексата** или приема #сульфасалазина** (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 предотвращения прогрессирования цитопении [30,42,51].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: прием ранее назначенных ГКС перорально следует продолжить.

Общий (клинический) анализ крови повторить через неделю. При наличии данных о повторных эпизодах снижения числа клеток крови решить вопрос о коррекции терапии #Безвременника осеннего семян экстрактом/колхицином и/или ГИБП, и/или иммунодепрессантом.

- Рекомендуется отмена #Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина и/или 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 [30,42,51].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: прием ранее назначенных ГКС перорально следует продолжить.

Общий (клинический) анализ крови повторить через неделю.

- Рекомендуется назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора #филграстима** (ЛО3АА) в дозе 5-10 мкг/кг/сутки подкожно при лейкопении с абсолютным числом нейтрофилов $\leq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ в течение 3-5 дней (при необходимости – дольше) до полной нормализации числа лейкоцитов и нейтрофилов [42,190,191].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

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

- Рекомендуется назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора #филграстима** (ЛО3АА) 5-10 мкг/кг/сутки подкожно в сочетании с антибактериальными препаратами системного действия (Ю01) внутривенно при фебрильной нейтропении (нейтропения, сопровождающаяся лихорадкой) с абсолютным числом нейтрофилов $\leq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ [42,190,191].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

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

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) до купирования фебрильной лихорадки и нормализации лейкоцитарной формулы по данным общего (клинического) анализа крови [42,190,191].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется возобновить лечение #Безвременника осеннего семян экстрактом/колхицином и/или 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 ССЛ [30,42,51].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется проведение коррекции терапии #Безвременника осеннего семян экстрактом/колхицином и/или 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 [30,42,51].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется проведение биохимического анализа крови общетерапевтического с определением уровня общего белка, альбумина, общего билирубина, свободного (неконъюгированного) и связанного (конъюгированного) билирубина, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, глюкозы, ферритина, триглицеридов, холестерина, калия, натрия, общего кальция в крови; активности ЛДГ, креатинкиназы, АСТ, АЛТ, ГГТ, амилазы, ЩФ крови, железа сыворотки крови, витамина В12 с целью контроля активности заболевания, функции печени, почек, поджелудочной железы, электролитного баланса в условиях проведения терапии #Безвременника осеннего семян экстрактом/колхицином и/или ГИБП, и/или иммунодепрессантом [1,2,5,11,42,44,51].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *повышение уровня креатинина и/или мочевины, и/или мочевой кислоты, и/или общего билирубина, свободного (неконъюгированного) и/или связанного (конъюгированного) 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 #Безвременника осеннего семян экстрактом/колхицином и/или ГИБП, и/или иммунодепрессантом.

Дефицит витамина В₁₂ может быть следствием токсического действия #Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина.

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

Быстрое нарастание уровня креатинина, мочевины, мочевой кислоты, калия сыворотки крови в сочетании с олиго-, анурией может свидетельствовать о развитии острой почечной недостаточности вследствие передозировки #Безвременника осеннего семян экстракта /колхицина.

- Рекомендуется временная отмена #Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина и/или иммунодепрессанта, и/или ГИБП всем пациентам при повышении уровня АЛТ, АСТ в сыворотке крови $\geq 1,5$ раза выше верхней границы нормы и/или повышении уровня общего билирубина, свободного (неконъюгированного) и/или связанного (конъюгированного) билирубина, и/или мочевины, и/или креатинина, и/или мочевой кислоты и/или другого (их) биохимического (их) показателя (ей) выше верхней границы нормы [30,42,51].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *прием ранее назначенных ГКС перорально следует продолжить.*

Повторить биохимический анализ крови общетерапевтический через неделю.

- Рекомендуется возобновление терапии #Безвременника осеннего семян экстрактом/колхицином и/или иммунодепрессантом, и/или ГИБП всем пациентам в той же дозе после нормализации показателей биохимического анализа крови общетерапевтического с целью поддержания ремиссии ССЛ [30,42,51].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется проведение коррекции терапии #Безвременника осеннего семян экстрактом/колхицином и/или 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 [30,42,51].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется определение уровня иммуноглобулинов крови, содержания антител к антигенам ядра клетки и ДНК; СРБ, прокальцитонина в сыворотке крови всем пациентам с целью контроля активности заболевания, нежелательных явлений терапии ингибиторами ФНО-альфа, острого воспалительного ответа, в условиях проведения лечения #Безвременника осеннего семян экстрактом/колхицином и/или ГИБП, и/или иммунодепрессантом [57–59,69,192].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: в случае неактивной стадии болезни/ремиссии уровень всех маркеров воспаления (СРБ, прокальцитонин, ферритин) сыворотки крови, а также иммуноглобулинов крови соответствует референсным значениям. Снижение уровня иммуноглобулинов развивается при вторичном иммунодефицитном состоянии. Нарастание уровня антител к антигенам ядра клетки и/или антител к двуспиральной ДНК наблюдается в условиях лечения ингибиторами ФНО-альфа и свидетельствует о развитии волчаночно-подобного синдрома.

При развитии волчаночно-подобного синдрома ингибиторы ФНО-альфа отменяются, проводится переключение на ГИБП с другим механизмом действия.

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

При развитии инфекционных осложнений назначается антибактериальная терапия.

При назначении антибактериальной терапии прием #Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина и/или введение ГИБП, и/или инъекция/прием иммунодепрессанта, пропускается. Прием ранее назначенных ГКС перорально, следует продолжить. Лечение #Безвременника осеннего семян экстрактом/колхицином и/или ГИБП, и/или иммунодепрессантом возобновляется в той же дозе после окончания антибактериальной терапии.

- Рекомендуется при снижении уровня иммуноглобулинов крови у пациентов, получающих #Безвременника осеннего семян экстракт/колхицин и/или ГИБП, и/или иммунодепрессант, назначение #иммуноглобулина человека нормального** (J06BA) в дозе 400 мг/кг, при недостижении достаточного уровня иммуноглобулинов в дозе 500 мг/кг с целью коррекции уровня иммуноглобулинов крови и профилактики развития инфекционных осложнений [193].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется всем пациентам с лихорадкой проведение комплекса исследований с целью исключения сепсиса (общий (клинический) анализ крови развернутый, анализ крови биохимический общетерапевтический, уровень СРБ сыворотки крови, уровень прокальцитонина крови, микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность, микробиологическое (культуральное) исследование слизи с миндалин и задней стенки глотки на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы, микробиологическое (культуральное) исследование мочи на бактериальные патогены с применением автоматизированного посева, определение чувствительности к антибактериальным препаратам, тромбоэластография, коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза); КТ органов грудной полости, УЗИ органов брюшной полости (комплексное), почек, ЭхоКГ, МРТ органов брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства) в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению сепсиса у детей [45,47,48,68,78,78,101,102,194,195].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

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

- Рекомендуется при развитии сепсиса назначение сначала эмпирической антибактериальной терапии, а в дальнейшем внутривенно антибактериальных препаратов системного действия (J01), влияющих на грамположительную, грамотрицательную и анаэробную флору (комбинации пенициллинов, включая комбинации с ингибиторами бета-лактамаз (J01CR); цефалоспорины 4-го поколения (J01DE); карбапенемы (J01DH); другие антибактериальные препараты (J01XX); антибиотики гликопептидных структур (J01XA); другие аминогликозиды (J01GB); макролиды (J01GB)) в сочетании с противогрибковыми препаратами системного действия (J02A) по чувствительности микрофлоры в сочетании с #иммуноглобулином человека нормальным (J06BA)* в дозе 400 мг/кг/курс в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению сепсиса у детей [78,196].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: вне возрастных показаний антибактериальные препараты системного действия (ЮО1) назначаются по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей и детей в возрасте старше 15 лет.

При развитии сепсиса прием #Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина и/или введение ГИБП, и/или инъекции/прием иммунодепрессанта прекращаются на весь период лечения антибиотиками. Прием ранее назначенных ГКС перорально следует продолжить.

При нарастании активности ССЛ проводится пульс-терапия #метилпреднизолоном (см. выше) и/или назначается (повышается) доза ГКС для перорального приема (см. выше). Лечение #Безвременника осеннего семян экстрактом/колхицином и/или ГИБП, и/или иммунодепрессантом возобновляется не раньше, чем через 1 неделю после полного купирования клинических и лабораторных признаков сепсиса и окончания антибактериальной терапии.

- Рекомендуется возобновление терапии #Безвременника осеннего семян экстрактом/колхицином и /или 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 ССЛ [30,42,51].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется исследование коагулограммы (ориентировочное исследование системы гемостаза) с определением протромбинового индекса, активности антитромбина III; уровня плазминогена и фибриногена, концентрации Д-димера, уровня растворимых фибрин-мономерных комплексов в крови, протромбинового (тромбопластиновое) времени в крови или в плазме, активированного частичного тромбопластинового времени, тромбинового времени в крови, фактора фон Виллебранда в крови, пациентам с сепсисом, ГФС с целью оценки состояния системы гемостаза [45–48].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

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

Развитие коагулопатии характерно для передозировки #Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина.

- Рекомендуется проведение тромбоэластографии пациентам с ГФС, сепсисом, признаками тромбоза и гипокоагуляции с целью определения тактики антикоагулянтной терапии [101].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2)

- Рекомендуется назначение антитромботических средств (B01A): препаратов из группы гепарина (B01B), антиагрегантов кроме гепарина (B01AC), антифибринолитических средств (B02A), прямых ингибиторов фактора Ха (B01AF) при развитии коагулопатии, внутрисосудистого диссеминированного свертывания по данным коагулограммы (ориентировочное исследование системы гемостаза) и тромбоэластограммы [45,47,48].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

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

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- Всем пациентам, часто болеющим вирусными, гнойными бактериальными инфекциями, в том числе оппортунистическими инфекциями рекомендуется проведение иммунофенотипирования периферической крови с целью выявления субпопуляционного состава лимфоцитов (основных) [58,70].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *снижение уровня субпопуляций Т и/или В-лимфоцитов, и/или натуральных киллеров свидетельствует о развитии вторичного иммунодефицитного состояния в условиях лечения [#]Безвременника осеннего семян экстрактом/колхицином и/или ГИБП, и/или иммунодепрессантом.*

- Рекомендуется определение ДНК вирусов Эпштейна-Барр (*Epstein-Barr virus*), цитомегаловируса (*Cytomegalovirus*), вируса простого герпеса 1 и 2 типов (*Herpes simplex virus types 1, 2*) методом ПЦР в периферической крови (количественное исследование), слюне и моче всем пациентам, получающим [#]Безвременника осеннего семян экстракт/колхицин и/или ГИБП, и/или иммунодепрессант в сочетании (или без) с ГКС, с клиническими проявлениями инфекции семейства

герпесвирусов/интерстициальной пневмонией с целью выявления активной герпетической инфекции как инфекционного осложнения, развившегося в условиях лечения #Безвременника осеннего семян экстрактом/колхицином и/или ГИБП, и/или иммунодепрессантом в сочетании (или без) с ГКС [30,105].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется определение антител классов М, G (IgM, IgG) к цитомегаловирусу (*Cytomegalovirus*) в крови всем пациентам, получающим #Безвременника осеннего семян экстракт/колхицин и/или ГИБП, и/или иммунодепрессант в сочетании (или без) с ГКС, с клиническими проявлениями инфекции семейства герпесвирусов с целью выявления/исключения активной цитомегаловирусной инфекции как инфекционного осложнения, развившегося в условиях лечения #Безвременника осеннего семян экстрактом/колхицином и/или ГИБП, и/или иммунодепрессантом в сочетании (или без) с ГКС [30,105].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу Эпштейна-Барра (*Epstein-Barr virus*) в крови всем пациентам, получающим Безвременника осеннего семян экстракт/колхицин и/или ГИБП, и/или иммунодепрессант в сочетании (или без) с ГКС с клиническими проявлениями инфекции семейства герпесвирусов, с целью выявления/исключения активной Эпштейна-Барр вирусной инфекции как инфекционного осложнения, развившегося в условиях лечения #Безвременника осеннего семян экстрактом/колхицином и/или ГИБП, и/или иммунодепрессантом в сочетании (или без) с ГКС [30,105].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется определение антител к капсидному антигену (VCA) вируса Эпштейна-Барр (*Epstein-Barr virus*) в крови всем пациентам, получающим Безвременника осеннего семян экстракт/колхицин и/или ГИБП, и/или иммунодепрессант в сочетании (или без) с ГКС, с клиническими проявлениями инфекции семейства герпесвирусов с целью выявления/исключения активной Эпштейна-Барр вирусной инфекции как инфекционного осложнения, развившегося в условиях лечения #Безвременника осеннего семян экстрактом/колхицином и/или ГИБП, и/или иммунодепрессантом в сочетании (или без) с ГКС [30,105].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется определение антител класса G (IgG) к ранним белкам (ЕА) вируса Эпштейна-Барр (*Epstein-Barr virus*) в крови всем пациентам, получающим Безвременника осеннего семян экстракт/колхицин и/или ГИБП, и/или иммунодепрессант в сочетании (или без) с ГКС с клиническими проявлениями инфекции семейства герпесвирусов, с целью выявления/исключения активной Эпштейна-Барр вирусной инфекции как инфекционного осложнения, развившегося в условиях лечения #Безвременника осеннего семян экстрактом/колхицином и/или ГИБП, и/или иммунодепрессантом в сочетании (или без) с ГКС [30,105].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется определение антител к вирусу простого герпеса (*Herpes simplex*) в крови с целью всем пациентам, получающим #Безвременника осеннего семян экстракт/колхицин и/или ГИБП, и/или иммунодепрессант в сочетании (или без) с ГКС с клиническими проявлениями инфекции семейства герпесвирусов, с целью выявления/исключения активной герпетической инфекции как инфекционного осложнения, в условиях лечения #Безвременника осеннего семян экстрактом/колхицином и/или ГИБП, и/или иммунодепрессантом в сочетании (или без) с ГКС [30,105].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется назначение #ацикловира** (J05AB) в дозе 200 мг в сутки перорально в 5 приемов (не более 1000 мг/сутки) 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 [179,187,197–200].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

Прием #Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина и/или введение ГИБП, и/или инъекции/прием иммунодепрессанта прекращаются на время проведения противовирусной терапии. Прием ранее назначенных ГКС перорально следует

*продолжить. Лечение ацикловиrom** проводится в течение 7-10 дней до полного исчезновения герпетических высыпаний.*

- Рекомендуется назначение #ганцикловира** (JO5AB) в дозе 6 мг/кг/введение внутривенно каждые 12 часов при развитии цитомегаловирусной инфекции или #ганцикловира** (JO5AB) в дозе 10 мг/кг/введение внутривенно каждые 12 часов при развитии Эпштейна-Барр вирусной инфекции в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению иммунокомпрометированных детей [179,187,200–202].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: #ганцикловиr** (JO5AB) у детей в возрасте <12 лет назначается по жизненным показаниям, по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей.

- Рекомендуется временная отмена #Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина и/или иммунодепрессанта, и/или ГИБП всем пациентам при развитии инфекции, вызванной герпес-вирусами [30,42,51].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: прием #Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина и/или иммунодепрессанта, и/или ГИБП прекращается на время проведения противовирусной терапии. Прием ранее назначенных ГКС перорально следует продолжить.

- Рекомендуется возобновление терапии #Безвременником осеннего семян экстрактом/колхицином и/или иммунодепрессантом, и/или ГИБП всем пациентам не ранее, чем через 1 неделю после полного купирования клинических и лабораторных признаков инфекции и окончания противовирусной терапии [30,42,51].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется проведение обследования на наличие/отсутствие туберкулеза (очаговая проба с туберкулином, с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении, исследование уровня интерферона-гамма на антигены *Mycobacterium tuberculosis complex* в крови, КТ органов грудной полости) всем пациентам, получающим #Безвременника осеннего семян экстракт/колхицин и/или ГИБП, и/или иммунодепрессанты в сочетании (или без) с ГКС, не реже 2 раз в год [103,104,112,203,204].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- Рекомендуется отмена #Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина и/или 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 [103,104,112,203,204].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: прием ранее назначенных ГКС перорально следует продолжить.

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-фтизиатра первичный всем пациентам с выявленной положительной внутрикожной пробой с туберкулином (папула >5 мм) и/или повышением уровня интерферона-гамма и/или поражения легких и/или внутригрудных лимфатических узлов [103,104,112,203,204].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- Рекомендуется назначение ГКС перорально всем пациентам при развитии обострения ССЛ на время проведения специфической противотуберкулезной терапии [103,104].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: вопрос о возобновлении терапии #Безвременником осеннего семян экстрактом/колхицином и выборе ГИБП и/или иммунодепрессанта решается после окончания специфической химиотерапии и консультации врача-фтизиатра.

- Рекомендуется возобновление терапии #Безвременником осеннего семян экстрактом/колхицином и/или иммунодепрессантом, и/или ГИБП всем пациентам после завершения специфической противотуберкулезной терапии и консультации врача-фтизиатра [103,104].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

- Рекомендуется определение антител к сальмонелле кишечной (*Salmonella enterica*) в крови; определение антител классов М, G (IgM, IgG) к иерсинии псевдотуберкулеза (*Yersinia pseudotuberculosis*) в крови для выявления инфицированности бактериями кишечной группы, развившейся в условиях лечения #Безвременником осеннего семян экстрактом/колхицином и/или ГИБП, и/или иммунодепрессантом в сочетании (или без) с ГКС [205].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется проведение этиотропной терапии при выявлении антител классов А и М в диагностическом титре, а также антител класса G в высоком титре к иерсинии псевдотуберкулеза (*Yersinia pseudotuberculosis*), к сероварам иерсинии энтероколитика (*Yersinia enterocolitica*), к сальмонелле кишечной (*Salmonella enterica*) в крови всем пациентам, получающим иммунодепрессанты и/или ГИБП в сочетании (или без) с ГКС в [соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению кишечной инфекции у детей](#) [205].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: прием [#]Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина и/или введение ГИБП, и/или инъекции/прием иммунодепрессанта прекращаются на весь период лечения антибиотиками. Прием ранее назначенных ГКС перорально следует продолжить.

Лечение [#]Безвременника осеннего семян экстрактом/колхицином и/или ГИБП, и/или иммунодепрессантом возобновляется не раньше, чем через 1 неделю после снижения лабораторных маркеров инфекции и окончания антибактериальной терапии.

- Рекомендуется определение антител классов А, М, G (IgA, IgM, IgG) к хламидии птичьей (*Chlamydia psittaci*) в крови; определение антител класса М (IgM) к хламидии трахоматис (*Chlamydia trachomatis*) в крови; определение антител класса G (IgG) к хламидии трахоматис (*Chlamydia trachomatis*) в крови; определение антител классов М, G (IgM, IgG) к микоплазме пневмонии (*Mycoplasma pneumoniae*) в крови, всем пациентам с целью выявления инфицированности микоплазмами и хламидиями, развившейся в условиях лечения [#]Безвременника осеннего семян экстрактом/колхицином и/или ГИБП, и/или иммунодепрессантом в сочетании (или без) с ГКС [30,42,71].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется проведение этиотропной терапии при выявлении антител классов А и М в диагностическом титре, а также антител класса G в высоком титре к микоплазме пневмонии (*Mycoplasma pneumoniae*), к хламидии трахоматис (*Chlamydia trachomatis*), к хламидии птичьей (*C. psittaci*) в крови всем пациентам, получающим [#]Безвременника осеннего семян экстрактом/колхицин и/или ГИБП, и/или иммунодепрессант в сочетании (или без) с ГКС, в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению микоплазменной и хламидийной инфекции у детей [30,42,71].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: прием [#]Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина и/или введение ГИБП, и/или инъекции/прием иммунодепрессанта прекращаются на весь период лечения антибиотиками. Прием ранее назначенных ГКС перорально следует продолжить.

Лечение [#]Безвременником осеннего семян экстрактом/колхицином и/или ГИБП, и/или иммунодепрессантом возобновляется не раньше, чем через 1 неделю после снижения лабораторных маркеров инфекции и окончания антибактериальной терапии.

- Рекомендуется проведение микробиологического (культурального) исследования слизи с миндалин и задней стенки глотки всем пациентам с целью выявления контаминации носоглотки патогенными или условно патогенными микроорганизмами, развившейся в условиях лечения [#]Безвременником осеннего семян экстрактом/колхицином и/или ГИБП, и/или иммунодепрессантами в сочетании (или без) с ГКС [30,42,71].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

При отсутствии клинических проявлений терапия [#]Безвременником осеннего семян экстрактом/колхицином и/или ГИБП, и/или иммунодепрессантом не прекращается.

При наличии воспалительных изменений в носоглотке проводится антибактериальная терапия. Прием [#]Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина и/или введение ГИБП, и/или инъекции/прием иммунодепрессанта прекращаются на время проведения противовирусной терапии. Прием ранее назначенных ГКС перорально следует продолжить. Лечение [#]Безвременником осеннего семян экстрактом/колхицином и/или ГИБП, и/или иммунодепрессантом возобновляется не раньше, чем через 1 неделю после полного купирования клинических и лабораторных признаков инфекции и окончания противовирусной терапии.

- Рекомендуется проведение общего (клинического) анализа мочи, анализа мочи по Нечипоренко, определение альбумина и количества белка в суточной моче [1,3–5,11,44,51,62].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: наличие изолированной микрогематурии может быть нежелательным явлением лечения #Безвременником осеннего семян экстрактом/колхицином и/или #метотрексатом**.

При развитии микрогематурии #Безвременника осеннего семян экстракт/колхицин и/или #метотрексат** отменяются. Введение ГИБП следует продолжить.

Лечение #Безвременником осеннего семян экстрактом/колхицином и/или #метотрексатом** возобновляется после купирования гематурии. Доза #Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина и/или #метотрексата** снижается в 2 раза.

При повторном эпизоде гематурии #Безвременника осеннего семян экстракт/колхицин и/или #метотрексат** отменяются и проводится коррекция терапии.

Наличие протеинурии >500 мг/сут может свидетельствовать о развитии вторичного амилоидоза почек.

- Рекомендуется проведение комплекса исследований функции почек и комплекса исследований для диагностики и оценки степени тяжести почечной недостаточности пациентам с клиническими/лабораторными признаками нефротического синдрома и/или почечной недостаточности, и/или длительностью заболевания более 5 лет, и/или при наличии протеинурии >500 мг в сутки с целью определения степени поражения почек[1,2,5,11,27,51].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется проведение биопсии почки с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) и патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) препарата пациентам с клиническими/лабораторными/УЗ признаками поражения почек и/или почечной недостаточностью, и/или при наличии протеинурии >500 мг в сутки с целью выявления/исключения амилоидоза почек [66].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- Рекомендуется регистрация ЭКГ с целью контроля состояния функции сердца [2,18–21].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

При передозировке #Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина возможно снижение сократимости миокарда, подъем сегмента S-T.

- Рекомендуется проведение холтеровского мониторирования сердечного ритма с целью выявления аритмии [206].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

- Рекомендуется проведение суточного мониторирования артериального давления пациентам с артериальной гипертензией с целью выявления отклонений артериального давления от нормы и разработки стратегии гипотензивной терапии [207].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- Рекомендуется проведение комплексного УЗИ внутренних органов с целью выявления/исключения патологических изменений [1,2,4,5,30,31,33,34].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

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

- Рекомендуется проведение ЭхоКГ всем пациентам с целью контроля функции сердца, выявления поражения миокарда, перикарда, эндокарда [35,36].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

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

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

- Рекомендуется проведение ЭГДС с биопсией желудка/12-перстной кишки с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям с определением *Helicobacter pylori* всем пациентам с диспепсическими явлениями, пациентам, получающих НПВП и/или ГКС, и/или

иммунодепрессанты, и/или ГИБП, а также с целью контроля эффективности ранее проводившейся терапии по поводу воспалительных гастропатий [37–40,208,209].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: диспепсические расстройства (снижение аппетита, диарея, тошнота, рвота, боль в животе, синдром мальабсорбции) могут развиваться при передозировке [#]Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина.

В случае развития диспепсических расстройств необходимо провести дифференциальный диагноз с воспалительными гастропатиями. [#]Безвременника осеннего семян экстракт/колхицин целесообразно отменить. При исключении воспалительных гастропатий возобновить прием [#]Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина после купирования диспепсических явлений. Дозу [#]Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина снизить в два раза. При непереносимости [#]Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина решить вопрос о коррекции терапии.

- Рекомендуется назначение препаратов для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (A02B) при выявлении рефлюксной болезни и/или воспалительной гастропатии, эрозивных и/или язвенных процессов в пищеводе и/или желудке, и/или 12-перстной кишки по данным ЭГДС в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению воспалительной гастропатии и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей [в соответствии с международными рекомендациями](#) [209].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: на время проведения противовоспалительной терапии прием [#]Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина и/или введение ГИБП, и/или инъекции/прием иммунодепрессанта прекращаются, прием ранее назначенных ГКС следует продолжить.

Возобновление лечения [#]Безвременника осеннего семян экстракта/колхицином и/или 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** при воспалительной гастропатии, эрозивных и/или язвенных процессах в желудке и/или 12-перстной кишке, ассоциированных с *Helicobacter pylori*, в соответствии с клиническими рекомендациями с целью

устранения контаминации слизистой оболочки желудка и/или 12-перстной кишки *H.pylori* для обеспечения условий для заживления язв и других повреждений слизистой [210].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

- Рекомендуется временная отмена [#]Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина и/или иммунодепрессанта, и/или ГИБП всем пациентам на время проведения эрадикационной терапии [30,42].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: прием ранее назначенных ГКС следует продолжить. Возобновление лечения [#]Безвременника осенним семян экстрактом/колхицином и/или иммунодепрессантом, и/или ГИБП проводится после окончания эрадикационной терапии.

- Рекомендуется проведение колоноскопии с биопсией с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) и патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) препарата пациентам с абдоминальным синдромом с целью выявления/исключения осложнений ССЛ и сопутствующих заболеваний кишечника [37,39,40].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

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

- Рекомендуется проведение МРТ пораженных суставов пациентам с хроническим артритом с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям с целью контроля эффективности терапии [5,11,30,84,85].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- Рекомендуется проведение КТ органов грудной полости всем пациентам с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям с целью исключения пневмонии, туберкулеза [85,86,112].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

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

Интерстициальная пневмония развивается на фоне применения #канакинумаба**, тоцилизумаба**, редко – на фоне лечения ингибиторами ФНО-альфа.

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

Очаговая или долевая пневмония чаще развивается при применении #тоцилизумаба**, ингибиторов ФНО-альфа, реже – #канакинумаба**.

Для пневмонии, развивающейся в условиях лечения #тоцилизумабом**, реже ингибиторами ФНО-альфа характерны субфебрильная лихорадка или ее полное отсутствие, скудная клиническая картина, отсутствие повышения острофазовых показателей воспаления: СОЭ, числа лейкоцитов крови, уровня СРБ сыворотки крови.

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

Инфильтративные изменения в легких могут развиваться при передозировке #Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина.

- 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 КТ органов грудной клетки [85,86,103–107,112].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 1)

- Рекомендуется проведение микробиологического (культурального) исследования бронхоальвеолярной лаважной жидкости на грибы (дрожжевые и мицелиальные) всем пациентам при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным КТ органов грудной полости с целью выявления этиологического фактора пневмонии и решения вопроса о проведении этиотропной терапии [103–111].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

- Рекомендуется проведение микробиологического (культурального) исследования лаважной жидкости на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы

всем пациентам при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным КТ органов грудной клетки с целью выявления этиологического фактора пневмонии и решения вопроса о проведении этиотропной терапии [103–111].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

- Рекомендуется определение антител к грибам рода аспергиллы (*Aspergillus spp.*) в крови всем пациентам при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным КТ органов грудной клетки с целью выявления этиологического фактора пневмонии и решения вопроса о проведении этиотропной терапии [106–111].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

- Рекомендуется определение маннана, галактоманнана в лаважной жидкости и в крови всем пациентам с признаками пневмонии по данным КТ органов грудной полости с целью выявления этиологии пневмонии и решения вопроса о проведении этиотропной терапии [106–111].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

- Рекомендуется определение ДНК *Mycoplasma pneumoniae* в бронхоальвеолярной лаважной жидкости методом ПЦР всем пациентам при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным КТ органов грудной полости с целью выявления этиологического фактора пневмонии и решения вопроса о проведении этиотропной терапии [106–111].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

- Рекомендуется определение ДНК цитомегаловируса (*Cytomegalovirus*) в мокроте, бронхоальвеолярной лаважной жидкости методом ПЦР всем пациентам при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным КТ органов грудной полости с целью выявления этиологического фактора пневмонии и решения вопроса о проведении этиотропной терапии [105–111].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

- Рекомендуется определение ДНК *Mycobacterium tuberculosis complex* (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. bovis BCG*) с дифференциацией вида в мокроте, бронхоальвеолярной лаважной жидкости методом ПЦР всем пациентам при

выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным КТ органов грудной полости с целью выявления этиологического фактора пневмонии и решения вопроса о проведении этиотропной терапии [103–111].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

- 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 КТ органов грудной полости с целью выявления этиологического фактора пневмонии [30,105].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу Эпштейна-Барра (*Epstein-Barr virus*) в крови всем пациентам при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным КТ органов грудной полости с целью выявления этиологического фактора пневмонии [30,105].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется определение антител к капсидному антигену (VCA) вируса Эпштейна-Барр (*Epstein-Barr virus*) в крови всем пациентам при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным КТ органов грудной полости с целью выявления этиологического фактора пневмонии [30,105].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется определение антител класса G (IgG) к ранним белкам (EA) вируса Эпштейна-Барр (*Epstein-Barr virus*) в крови всем пациентам при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным КТ органов грудной полости с целью выявления этиологического фактора пневмонии и решения вопроса о проведении этиотропной терапии [30,105].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется определение антител к вирусу простого герпеса (*Herpes simplex*) в крови с целью всем пациентам при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным КТ органов грудной

полости с целью выявления этиологического фактора пневмонии и решения вопроса о проведении этиотропной терапии [30,105].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется до выявления этиологического фактора пневмонии назначение эмпирической антибактериальной терапии: #ко-тримоксазолом** (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); цефалоспорины 4-го поколения (JO1DE); карбапенемы (JO1DH), другие антибактериальные препараты (JO1X)) в сочетании с противогрибковыми препаратами системного действия (JO2A) в соответствии с рекомендациями по лечению пневмонии у иммунокомпрометированных детей [179,211].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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.

Прием #Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина и/или введение ГИБП, и/или инъекции/прием иммунодепрессанта прекращаются на время проведения антибактериальной терапии. Прием ранее назначенных ГКС перорально следует продолжить. При появлении признаков дыхательной недостаточности пациент переводится в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Лечение #Безвременником осеннего семян экстрактом/колхицином и/или ГИБП, и/или иммунодепрессантом возобновляется не раньше, чем через 1 неделю после полного купирования пневмонии по данным лабораторных исследований, контрольной КТ органов грудной полости с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям и окончания антибактериальной терапии назначение/коррекция терапии проводится после купирования клинических рентгенологических и лабораторных признаков интерстициальной пневмонии.

- Рекомендуется временная отмена терапии #Безвременника осеннего семян экстрактом/колхицином и/или иммунодепрессантом, и/или ГИБП всем пациентам при подозрении/развитии пневмонии [30,42].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: лечение #Безвременника осеннего семян экстрактом/колхицином и/или иммунодепрессантом, и/или ГИБП прекращается на время проведения

антибактериальной терапии. Прием ранее назначенных ГКС перорально следует продолжить.

- Рекомендуется возобновление терапии #Безвременника осеннего семян экстрактом/колхицином и/или иммунодепрессантом и/или ГИБП всем пациентам не ранее, чем через 1 неделю после полного купирования пневмонии по данным лабораторных исследований, контрольной КТ органов грудной полости с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям и окончания антибактериальной терапии [30,42].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

- Рекомендуется при развитии пневмоцистной пневмонии назначение ГКС внутривенно, #ко-тримоксазола** (JO1EE) в дозе 3,75-5,0 мг/кг/массы тела/введение (15-20 мг/кг/сут) (по триметоприму) внутривенно каждые 6 часов в соответствии с международными рекомендациями по лечению иммунокомпрометированных детей [179,187,212].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: #ко-тримоксазол** (JO1EE) вне возрастных показаний назначается по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей. Прием #Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина и/или введение ГИБП, и/или инъекции/прием иммунодепрессанта прекращаются на время проведения антибактериальной терапии. Прием ранее назначенных ГКС перорально следует продолжить. При появлении признаков дыхательной недостаточности пациент переводится в отделение реанимации и интенсивной терапии.

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

- Рекомендуется назначение антибактериальных препаратов системного действия (JO1), влияющих на грамположительную, грамотрицательную и анаэробную флору (комбинации пенициллинов, включая комбинации с ингибиторами бета-лактамаз (JO1CR); цефалоспорины 4-го поколения (JO1DE); карбапенемы (JO1DH), другие антибактериальные препараты (JO1X)) в сочетании с противогрибковыми препаратами системного действия (JO2A) при развитии очаговой или долевой пневмонии, или полисегментарной пневмонии в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению пневмонии у иммунокомпрометированных детей [211].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

Прием [#]Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина и/или введение ГИБП, и/или инъекции/прием иммунодепрессанта прекращаются на время проведения антибактериальной терапии. Прием ранее назначенных ГКС перорально следует продолжить. Лечение [#]Безвременником осеннего семян экстрактом/колхицином и/или ГИБП, и/или иммунодепрессантом возобновляется не раньше, чем через 1 неделю после полного купирования пневмонии по данным лабораторных исследований, контрольной КТ органов грудной клетки с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) и окончания антибактериальной терапии.

- Рекомендуется проведение рентгенографии/КТ суставов с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям пациентам с активным хроническим артритом с целью определения степени костно-хрящевой деструкции [5,11,30].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: проводится не чаще 1 раза в 12 мес.

- Рекомендуется рентгенденситометрия всем пациентам, получающим или получавшим ГКС, с целью выявления остеопении/остеопороза в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению вторичного остеопороза у детей [213,214].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется назначение препаратов кальция и витамина D и его аналогов пациентам с остеопенией/остеопорозом [213,214].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется назначение бисфосфонатов (M05BA) в сочетании с препаратами кальция и витамином D и его аналогами (A11CC) пациентам с остеопорозом в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению вторичного остеопороза у детей [201,213,214].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется назначение #памидроновой кислоты пациентам <1 года в дозе 0,5 мг/кг в/в каждые 2 месяца, пациентам в возрасте 1-2 лет в дозе 0,25-0,5 мг/кг/сутки в/в в течение 3 дней каждые 3 месяца, пациентам в возрасте 2-3 лет в дозе 0,375-0,75 мг/кг/сут в/в в течение 3 дней каждые 3 месяца, пациентам старше 3 лет в дозе 0,5-1 мг/кг/сут в/в в течение 3-х дней каждые 4 месяца (максимальная доза 60 мг/введение) или #алендроновой кислоты** в дозе 1-2 мг/кг/нед перорально, пациентам с массой тела <40 кг в дозе 5 мг/сут или 35 мг/нед, пациентам с массой тела >40 кг в дозе 10 мг/сут или 70 мг/нед (максимальная доза 70 мг/нед), или #золедроновой кислоты** в дозе 0,0125-0,05 мг/кг/введение в/в каждые 6-12 месяцев (максимальная доза 4 мг) или #ибандроновой кислоты** в дозе 3 мг/введение в/в 1 раз в 3 месяца или в дозе 150 мг перорально 1 раз в месяц с целью лечения остеопороза [201,213–216].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

- Рекомендуется проведение спинномозговой пункции с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) с микроскопическим исследованием, подсчетом клеток в счетной камере (определение цитоза), исследованием физических свойств спинномозговой жидкости, серологическим исследованием всем пациентам с симптомами поражения ЦНС с целью исключения/подтверждения патологических изменений [78,88].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

- Рекомендуется проведение магнитно-резонансной томографии головного мозга с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям пациентам с признаками поражения ЦНС не реже 1 раза в год с целью оценки динамики изменений [30,85].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога первичный всем пациентам с целью выявления очагов хронической инфекции ЛОР органов и решения вопроса об их санации для профилактики инфекционных осложнений в условиях лечения #Безвременника осеннего семян экстрактом/колхицином и/или ГИБП, /или иммунодепрессантом в сочетании (или без) с ГКС с целью оценки эффективности санации ЛОР органов у пациентов, у которых она проведена [1,3,5,30].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-детского стоматолога первичный всем пациентам, получающим #Безвременника осеннего семян экстракт/колхицин и/или ГИБП, и/или иммунодепрессант в сочетании (или без) с ГКС, с целью определения состояния ротовой полости, решения вопроса о ее санации или оценки ее эффективности [30,31].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *при передозировке #Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина возможно развитие боли в полости рта. При появлении этого симптома #Безвременника осеннего семян экстракт/колхицин необходимо отменить. Возобновить прием #Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина после купирования болевого синдрома. Дозу #Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина снизить в 2 раза. При повторном эпизоде боли в ротовой полости колхицин отменить и решить вопрос о коррекции терапии.*

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный с обязательной биомикроскопией глаза всем пациентам с целью выявления патологических изменений [2,3,5,11,30,31].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача детского кардиолога первичный пациентам с поражением сердца и/или артериальной гипертензией с целью решения вопроса о проведении кардиотропной и/или гипотензивной терапии [36].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-фтизиатра первичный всем пациентам с положительными результатами очаговой пробы с туберкулином и/или повышенным уровнем интерферона-гамма на антигены *Mycobacterium tuberculosis complex* в крови и/или очаговыми, инфильтративными изменениями в легких с целью решения вопроса о проведении химиопрофилактики или противотуберкулезной химиотерапии [112,203].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-детского эндокринолога первичный пациентам с эндокринологической патологией с целью контроля эффективности терапии [2,3,5,11,30,31].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-диетолога первичный пациентам с дефицитом массы тела, амиотрофией, остеопенией/остеопорозом, конституциональным ожирением и синдромом Кушинга, стероидным диабетом с целью разработки индивидуальной программы диетического питания и рекомендаций по пищевому поведению в амбулаторных условиях [11,30,31,113,114].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –4)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-травматолога ортопеда первичный пациентам с функциональной недостаточностью суставов, нарушением роста костей в длину, подвывихах, болью в спине, а также с целью решения вопроса о проведении реконструктивных операций и протезирования суставов [1,3,5,10,30,60].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-нефролога первичный пациентам с поражением почек с целью решения вопроса о проведении терапии [1,3–5,11,32,51].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-нефролога повторный пациентам с поражением почек с целью оценки эффективности проведенной терапии [1,3–5,11,32,51].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный пациентам с неврологической симптоматикой, психотическими реакциями с целью решения вопроса о проведении терапии [1,3–5,10,11,32,51].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *на фоне лечения #Безвременника осеннего семян экстрактом/колхицином возможно развитие депрессии, периферических невритов, невропатии; при передозировке – судорог, восходящего паралича, угнетения дыхания. При развитии неврологической симптоматики и исключении других причин #Безвременника осеннего семян экстракт/колхицин необходимо отменить и решить вопрос о коррекции терапии (см. выше).*

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-невролога повторный пациентам с неврологической симптоматикой, психотическими реакциями с целью оценки эффективности проведенной терапии [1,3–5,10,11,32,51].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (тестирование, консультация) медицинского психолога первичный всем пациентам с возраста 1 года и их родителям (вне зависимости от возраста ребенка) с целью гармонизации процесса формирования детской личности в условиях тяжелого хронического заболевания и оптимизации детско-родительских отношений; повышения приверженности лечению, сотрудничеству с врачом и медицинским персоналом для достижения ремиссии заболевания; для достижения психологической адаптации в социуме [95].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- Рекомендуется осмотр (консультация) врача-физиотерапевта первичный пациентам с функциональной недостаточностью с целью разработки программы

физиотерапевтических процедур в рамках программы медицинской реабилитации [115,116].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется осмотр (консультация) врача-физиотерапевта повторный пациентам после программы физиотерапевтических процедур в рамках программы медицинской реабилитации с целью оценки ее эффективности [115,116].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача по ЛФК первичный пациентам с функциональной недостаточностью с целью разработки комплекса ЛФК в рамках программы медицинской реабилитации [115,116].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется проведение медицинской реабилитации всем пациентам с функциональной недостаточностью с целью восстановления функциональной способности [115,116].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача по ЛФК повторный всем пациентам с функциональной недостаточностью после окончания программы медицинской реабилитации с целью оценки ее эффективности [115,116].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется проведение оценки эффективности патогенетической терапии по FMF50, индексу активности аутовоспалительных заболеваний (AIDAI) через 3 месяца после начала/коррекции терапии и далее каждые 6 месяцев; тяжести заболевания по Международному индексу тяжести (ISSF) ССЛ – 1 раз в 6 месяцев, индекса повреждения (ADDI) – 1 раз в год [133,165–167].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Контроль эффективности терапии – см. Приложения Г4-Г8

5.3. Диспансерное наблюдение пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой в амбулаторно-поликлинических условиях

- Рекомендуется диспансерное наблюдение пациентов с ССЛ – 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 [1,3–5,11,32,51].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется диспансерное наблюдение пациентов с ССЛ – прием (осмотр, консультация) врача-ревматолога повторный с оценкой эффективности и безопасности терапии не реже 1 раза в месяц после инициации/коррекции терапии и не реже одного раза в 3 мес после достижения ремиссии заболевания [1,3–5,11,32,51].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: врач-ревматолог проводит осмотр пациента не реже 1 раза в мес, оценивает его общее состояние, наличие системных проявлений, активность суставного синдрома; анализирует эффективность и безопасность патогенетической терапии по общепринятым опросникам и шкалам (см. Приложения Г1-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 #Безвременника осеннего семян экстрактом/колхицином, ГИБП, ГКС и иммунодепрессантами; как протекают инфекции в условиях патогенетической терапии ССЛ; 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.

Контроль эффективности терапии – см. Приложения А3, Г1-Г11

- Рекомендуется немедленное прекращение приема #Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина и/или введение ГИБП, и/или инъекций/приема иммунодепрессанта в случае развития аллергической реакции [42,204].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *аллергическая реакция может возникнуть на любом этапе лечения #Безвременника осеннего семян экстрактом/колхицином и/или ГИБП, и/или иммунодепрессантом.*

При развитии выраженной аллергической реакции показана экстренная госпитализация.

- Рекомендуется проведение консультации врача-ревматолога стационара (в том числе дистанционная), инициировавшего назначение терапии, при развитии аллергической реакции на прием #Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина и/или введение ГИБП, и/или иммунодепрессанта с целью принятия решения о необходимости коррекции терапии и условиях, в которых следует ее проводить [42,204].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- Рекомендуется экстренная госпитализация при развитии аллергической реакции на прием #Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина и/или введение ГИБП, и/или иммунодепрессанта с целью принятия решения о необходимости коррекции терапии [42,204].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется назначение препаратов с антигистаминным действием и/или ГКС при развитии аллергической реакции на прием #Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина и/или введение ГИБП, и/или иммунодепрессанта [204,217,218].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

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

- Рекомендуется выполнение общего (клинического) анализа крови развернутого всем пациентам не реже 1 раза в 2-4 нед с целью контроля активности заболевания и побочных действий патогенетических препаратов на костный мозг [42].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется снижение дозы #Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина в 2 раза прекращение инъекций/инфузий ГИБП и/или инъекций/приема #метотрексата** или прием #сульфасалазина** (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 [30,42,51].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: прием ранее назначенных ГКС перорально следует продолжить.

Клинический анализ крови повторить через неделю.

- Рекомендуется отмена #Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина и/или 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 контроля нежелательных явлений на фоне терапии [30,42,51].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: прием ранее назначенных ГКС перорально следует продолжить.

Клинический анализ крови повторить через неделю.

- Рекомендуется возобновить лечение #Безвременника осеннего семян экстрактом/колхицином и/или иммунодепрессантом и/или ГИБП в той же дозе всем пациентам после полного восстановления показателей общего (клинического) анализа крови с целью с целью поддержания ремиссии ССЛ [30,42,51].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: прием ранее назначенных ГКС перорально следует продолжить.

Общий (клинический) анализ крови повторить через неделю.

- Рекомендуется консультация с врачом-ревматологом стационара (в том числе дистанционная), инициировавшего назначение терапии всем пациентам, при повторном эпизоде снижения числа нейтрофилов и/или/тромбоцитов крови с целью решения вопроса о необходимости коррекции терапии и условиях, в которых следует ее проводить [30,42,51].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора #филграстима** (ЛО3АА) в дозе 5-10 мкг/кг/сутки подкожно при снижении уровня лейкоцитов с абсолютным числом нейтрофилов $<1,0 \times 10^9/\text{л}$ в течение 3–5 дней (при необходимости — дольше) [42,190,191].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *детям в возрасте <1 года филграстим** (ЛО3АА) назначается по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей. Нейтропения чаще развивается при применении #Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина, #сульфасалазина**, #тоцилизумаба**, реже – #метотрексата**, #канакинумаба** и ингибиторов ФНО-альфа.*

Прием ранее назначенных ГКС перорально следует продолжить.

- Рекомендуется назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора #филграстима** (ЛО3АА) в дозе 5-10 мкг/кг/сутки подкожно в сочетании с антибиотиками широкого спектра действия (Ю1) внутривенно при фебрильной нейтропении (нейтропения, сопровождающаяся лихорадкой) с абсолютным числом нейтрофилов $\leq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ [42,190,191].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *детям в возрасте <1 года филграстим** (ЛО3АА) назначается по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей. Прием ранее назначенных ГКС перорально следует продолжить.*

- Рекомендуется возобновление терапии #Безвременника осеннего семян экстрактом/колхицином и/или иммунодепрессантом и/или ГИБП всем пациентам после нормализации показателей общего (клинического) анализа крови [30,42,51].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется консультация с врачом-ревматологом стационара (в том числе дистанционная), инициировавшего назначение терапии, всем пациентам при повторном эпизоде снижения числа нейтрофилов, развитии фебрильной нейтропении и/или тромбоцитов крови по данным общего (клинического) анализа крови с целью решения вопроса о необходимости коррекции терапии и условиях, в которых следует ее проводить [30,42,51].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется выполнить биохимический анализ крови общетерапевтический всем пациентам с определением уровни общего белка, альбумина, общего билирубина, свободного (неконъюгированного) и связанного (конъюгированного) билирубина, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, глюкозы, ферритина, триглицеридов, холестерина, калия, натрия, общего кальция в крови; активности ЛДГ, креатинкиназы, АСТ, АЛТ, ГГТ, амилазы, ЩФ крови, железа сыворотки крови не реже 1 раза в 2-4 нед с целью контроля активности заболевания, функции

печени, почек, поджелудочной железы, электролитного баланса в условиях проведения патогенетической терапии [30,42,51].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

- Рекомендуется временная отмена терапии #Безвременника осеннего семян экстрактом/колхицином и/или иммунодепрессантом, и/или ГИБП всем пациентам при повышении уровня АЛТ, АСТ в сыворотке крови $\geq 1,5$ раза выше верхней границы нормы и/или других биохимических показателей выше верхней границы нормы [30,42,51].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

- Рекомендуется возобновление терапии #Безвременника осеннего семян экстрактом/колхицином и/или иммунодепрессантом и/или ГИБП всем пациентам в той же дозе после нормализации показателей биохимического анализа крови общетерапевтического [30,42,51].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется консультация с врачом-ревматологом стационара (в том числе дистанционная), инициировавшего назначение терапии, всем пациентам 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 [30,42,51].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется проявлять настороженность в отношении возможного развития инфекционных заболеваний у пациентов с ССЛ, получающих #Безвременника осеннего семян экстракт/колхицин в сочетании с ГИБП и/или иммунодепрессантом в сочетании или без с ГКС [157].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *терапия #Безвременника осеннего семян экстрактом /колхицином, ГИБП и иммунодепрессантам прекращается. Прием ранее назначенных ГКС*

перорально следует продолжить. Проводится прием (осмотр, консультация) (в том числе дистанционная) с врачом-ревматологом стационара для решения вопроса о дальнейшей терапевтической тактике.

- Рекомендуется временная отмена терапии #Безвременника осеннего семян экстрактом/колхицином и/или иммунодепрессантом и/или ГИБП всем пациентам при появлении признаков инфекционного осложнения [30,42,51].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *прием ранее назначенных ГКС перорально следует продолжить.*

- Рекомендуется консультация с врачом-ревматологом стационара (в том числе дистанционная), 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 [30,42].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется проведение контроля эффективности #Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина и/или 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 пациентов [42,190,191].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется проведение оценки эффективности патогенетической терапии по FMF50, индексу активности аутовоспалительных заболеваний (AIDAI) через 3 месяца после начала/коррекции терапии, через 6 месяцев и далее каждые 6 месяцев; тяжести заболевания по Международному индексу тяжести (ISSF) ССЛ – 1 раз в 6 месяцев, индекса повреждения (ADDI) – 1 раз в год [165–167,219].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *определяется индекс активности заболевания (AIDAI) всем пациентам для выявления активного периода заболевания (Приложение Г5). Оцениваются все симптомы заболевания за последний месяц как «да» или «нет» (1/0) и их тяжесть (1 – минимальная, 2 – средняя, 3 – выраженная). При наличии более 9 активных проявлений констатируется активность заболевания. Всем пациентам каждые 6 месяцев определяется Международный индекс тяжести заболевания для оценки*

эффективности проводимой терапии (**Приложение Г6, Г7**). Заболевание как тяжелое расценивается при счете ≥ 6 баллов, средней степени тяжести – при счете 3-5 баллов, как лёгкое – при счете ≤ 2 баллов.

Индекс повреждения (ADDI) всем пациентам оценивается не менее 1 раза в год (**Приложение Г8**).

Контроль эффективности #Безвременника осеннего семян экстракт /колхицин и/или ГИБП, и/или по FMF50 (**Приложение Г4**) проводится через 3 мес, после начала/коррекции терапии, через 6 месяцев и далее каждые 6 месяцев.

Вторичная неэффективность #Безвременника осеннего семян экстракт/колхицин и/или ГИБП, и/или иммунодепрессанта проявляется «ускользанием» эффекта и нарастанием активности заболевания, учащением/утяжелением атак, появлением новых симптомов, появлением/нарастанием активности артрита и может развиваться на любом этапе лечения. При развитии вторичной неэффективности проводится срочная консультация с врачом-ревматологом стационара (в том числе дистанционная).

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

- Рекомендуется проведение вакцинации детей только в период ремиссии заболевания, при ее сохранении не менее 6 месяцев, по индивидуальному графику, исключая живые вакцины [189].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется проведение контроля переносимости #Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина и/или 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 [204].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: непереносимость #Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина/ГИБП/иммунодепрессанта может развиваться на любом этапе лечения. При развитии непереносимости вне зависимости от степени выраженности колхицин и/или, ГИБП, и/или иммунодепрессант отменяется. Прием ранее назначенных ГКС перорально следует продолжить.

- Рекомендуется консультация с врачом-ревматологом стационара (в том числе дистанционная), инициировавшего назначение терапии, всем пациентам при развитии любых признаков непереносимости #Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина и/или иммунодепрессанта, и/или ГИБП с целью решения вопроса о необходимости коррекции терапии и условиях, в которых следует ее проводить [30,42].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется экстренная госпитализация в стационар при подозрении/развитии пневмонии [42,88].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *интерстициальная пневмония в редких случаях может развиваться на фоне применения #Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина, #канакинумаба**, #тоцилизумаба**, крайне редко на фоне лечения ингибиторами ФНО-альфа.*

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

При подозрении/развитии пневмонии прием #Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина, инфузии/инъекции ГИБП, инъекции/прием иммунодепрессанта прекращаются. Прием ранее назначенных ГКС перорально следует продолжить.

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

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

- Рекомендуется при развитии локальной герпетической инфекции назначение #ацикловира** (Ю5АВ) в дозе 200 мг в сутки перорально в 5 приемов детям в возрасте старше 2 лет (не более 1000 мг/сутки) в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению герпесвирусных инфекций у детей, в том числе имеющих иммунокомпрометированный статус [179,187,200].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *детям в возрасте <3 лет #ацикловир** (JO5AB) назначается по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей.*

- Рекомендуется временная отмена терапии #Безвременника осеннего семян экстрактом/колхицином и/или иммунодепрессантом, и/или ГИБП всем пациентам при развитии инфекции, вызванной герпес-вирусами [30,42].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *прием #Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина и/или иммунодепрессанта, и/или ГИБП прекращается на время проведения противовирусной терапии. Прием ранее назначенных ГКС перорально следует продолжить.*

- Рекомендуется госпитализация в стационар всем пациентам при генерализации герпетической инфекции/подозрении на развитие цитомегаловирусной/Эпштейна-Барр вирусной инфекции [30,42].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *проводится консультация с врачом ревматологом стационара (в том числе дистанционно), инициировавшего назначение терапии, с целью решения вопроса о дальнейшем ведении пациента.*

- Рекомендуется возобновление терапии #Безвременника осеннего семян экстрактом/колхицином и/или иммунодепрессантом, и/или ГИБП всем пациентам не ранее, чем через 1 неделю после полного купирования клинических и лабораторных признаков инфекции и окончания противовирусной терапии [30,42].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется определение содержания антител к антигенам ядра клетки и ДНК всем пациентам, получающим ингибиторы ФНО-альфа, не реже 1 раз в 3 мес с целью контроля безопасности терапии [30,42,192].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *содержание антител к антигенам ядра клетки и ДНК в сыворотке крови повышается у пациентов, получающих ингибиторы ФНО-альфа (чаще адалимумаб**) при развитии нежелательного явления – волчаночно-подобной реакции.*

- Рекомендуется временная отмена терапии ингибитором ФНО-альфа всем пациентам при повышении содержания антител к антигенам ядра клетки и ДНК в сыворотке крови [30,42,192].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: прием ранее назначенных ГКС следует продолжить

- Рекомендуется консультация с врачом-ревматологом стационара (в том числе дистанционная), инициировавшего назначение терапии всем пациентам при повышении содержания антител к антигенам ядра клетки и ДНК в сыворотке крови с целью решения вопроса о необходимости коррекции терапии и условиях, в которых следует ее проводить [30,42].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется определение уровня СРБ сыворотки крови не реже 1 раза в 3 мес с целью контроля активности заболевания [30,42,51,57–59].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

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

- Рекомендуется определение уровня иммуноглобулинов крови всем пациентам не реже 1 раз в 3 мес. с целью выявления иммунодефицитного состояния, развивающегося в условиях лечения #Безвременника осеннего семян экстрактом/колхицином и/или иммунодепрессантом, и/или ГИБП [30,42,51,57–59].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

- Рекомендуется временная отмена терапии #Безвременника осеннего семян экстрактом/колхицином и/или иммунодепрессантом, и/или ГИБП всем пациентам при снижении иммуноглобулинов крови [30,42].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: прием ранее назначенных ГКС следует продолжить

- Рекомендуется консультация с врачом-ревматологом стационара (в том числе дистанционная), инициировавшего назначение терапии, всем пациентам при снижении иммуноглобулинов крови с целью решения вопроса о необходимости коррекции терапии и условиях, в которых следует ее проводить [30,42].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется госпитализация в стационар всем пациентам со снижением уровня иммуноглобулинов крови для проведения заместительной терапии иммуноглобулином человека нормальным [30,42,193].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется назначение #иммуноглобулина человека нормального** (J06BA) в дозе 400 мг/кг, при недостижении достаточного уровня иммуноглобулинов в дозе 500 мг/кг с целью коррекции уровня иммуноглобулинов крови и профилактики развития инфекционных осложнений [30,42,193].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- 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 [112,203,204].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- Рекомендуется проведение общего (клинического) анализа мочи всем пациентам не реже 1 раза в мес. с целью контроля состояния функции почек [30,42].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *микрогематурия, редко макрогематурия развивается как нежелательное явление лечения #метотрексатом**. Появление протеинурии >500 мг в сутки может свидетельствовать о развитии амилоидоза.*

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

- Рекомендуется временная отмена терапии метотрексатом всем пациентам при появлении гематурии [30,42].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *прием ранее назначенных ГКС следует продолжить.*

- Рекомендуется консультация с врачом-ревматологом стационара (в том числе дистанционная), инициировавшего назначение терапии, всем пациентам при появлении гематурии с целью решения вопроса о необходимости коррекции терапии и условиях, в которых следует ее проводить [30,42].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется проведение регистрация ЭКГ всем пациентам не реже 1 раза в 3 мес в рамках диспансерного наблюдения с целью контроля за состоянием сердечно-сосудистой системы [30,42].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется проведение УЗИ органов брюшной полости (комплексное), почек всем пациентам не реже 1 раза в 6 мес. в рамках диспансерного наблюдения с целью контроля активности болезни и нежелательных явлений противоревматической терапии [30,42].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется проведение ЭХО-КГ всем пациентам не реже 1 раза в 6 мес. в рамках диспансерного наблюдения с целью контроля активности болезни и нежелательных явлений патогенетической терапии [30,42].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога первичный всем пациентам в течение 2 недель после выписки из стационара для выявления очагов хронической инфекции ЛОР органов и решения вопроса об их санации, а также с целью диагностики острой инфекции ЛОР органов, развившейся в условиях противоревматической терапии [30,42].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога повторный пациентам, которым необходима санация очагов хронической инфекции и лечение острой инфекции ЛОР органов, с целью профилактики инфекционных осложнений в условиях противоревматической терапии [30,42].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога диспансерный всем пациентам с ССЛ не реже 1 раза в 3 месяца в рамках диспансерного наблюдения с целью контроля за состоянием ЛОР органов, раннего выявления патологии, и ее лечения для профилактики развития инфекционных осложнений в условиях противоревматической терапии [30,42].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-детского кардиолога первичный в течение 2-х недель после выписки из стационара пациентам с нарушением сердечной деятельности и/или артериальной гипертензией с целью разработки индивидуальной программы кардиотропной и/или гипотензивной терапии на основе рекомендаций врача-детского кардиолога стационара [2,33–36,42].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-детского кардиолога пациентам с нарушением сердечной деятельности и/или артериальной гипертензией с целью контроля эффективности лечения и при необходимости его коррекция [2,33–36,42].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-детского кардиолога диспансерный пациентам с нарушением сердечной деятельности и/или артериальной гипертензией с целью контроля эффективности индивидуальной программы кардиотропной и/или гипотензивной терапии на основе рекомендаций врача - детского кардиолога стационара [2,33–36,42].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-детского стоматолога первичный всем пациентам с ССЛ в течение 1 мес после выписки из стационара с целью выявления очагов хронической инфекции ротовой полости, решения вопроса об их санации и диагностики острой инфекции ротовой полости, развившейся в условиях противоревматической терапии [30,31,42].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-детского стоматолога повторный пациентам, которым необходима санация очагов хронической инфекции и лечение острой инфекции ротовой полости, с целью профилактики инфекционных осложнений в условиях противоревматической терапии [30,31,42].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-детского стоматолога всем пациентам с ССЛ, не реже 1 раза в 3 месяца в рамках диспансерного наблюдения с целью контроля за состоянием ротовой полости,

раннего выявления патологии, и ее лечения для профилактики развития инфекционных осложнений в условиях противоревматической терапии [30,31,42].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный с обязательной биомикроскопией глаза всем пациентам с ССЛ в течение 1 мес после выписки из стационара с выявленной патологией органа зрения с целью разработки индивидуальной программы лечения на основе рекомендаций врача офтальмолога стационара [1,5,10,30].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога повторный с обязательной биомикроскопией глаза всем пациентам с патологией органа зрения по индивидуальным показаниям с целью контроля эффективности лечения и при необходимости его коррекции [1,5,10,30].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога диспансерный с обязательной биомикроскопией глаза всем пациентам не реже 1 раза в 6 мес в рамках диспансерного наблюдения с целью контроля за состоянием органа зрения [1,5,10,30].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-нефролога первичный пациентам с поражением почек с целью решения вопроса о проведении терапии [1,3–5,11,32,51].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-нефролога повторный пациентам с поражением почек с целью оценки эффективности проведенной терапии [1,3–5,11,32,51].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-нефролога в рамках диспансерного наблюдения за пациентами с поражением почек не реже 1 раза в 1 месяца с целью оценки эффективности проводимой терапии [1,3–5,11,32,51].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-диетолога первичный в течение 2-х недель после выписки из стационара пациентам с дефицитом массы тела, амиотрофией, остеопенией/остеопорозом, конституциональным ожирением и синдромом Кушинга, стероидным диабетом, амилоидозом/ХПН с целью разработки индивидуальной программы диетического питания [11,30,31,113,114].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-диетолога повторный всем пациентам с дефицитом массы тела, амиотрофией, остеопенией/остеопорозом, конституциональным ожирением и синдромом Кушинга, стероидным диабетом, амилоидозом/ХПН с целью контроля/коррекции индивидуальной программы диетического питания [11,30,31,113,114].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-фтизиатра первичный пациентов с положительными результатами очаговой пробы с туберкулином и/или очаговыми, инфильтративными изменениями в легких с целью решения вопроса о проведении химиопрофилактики или противотуберкулезной химиотерапии [112,203].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-фтизиатра повторный всем пациентам с положительными результатами очаговой пробы с туберкулином и/или очаговыми, инфильтративными изменениями в легких с целью контроля /коррекции химиотерапии/химиопрофилактики [30,42,103,104,203].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- Рекомендуется консультация с врачом-ревматологом стационара (в том числе дистанционная), инициировавшего назначение терапии, всем пациентам с положительной внутрикожной пробой с туберкулином и/или очаговыми, инфильтративными изменениями в легких с целью решения вопроса о необходимости коррекции терапии и условиях, в которых следует ее проводить, [30,42,103,104,203].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-детского эндокринолога первичный в течение 2-х недель после выписки из стационара всем пациентам, с эндокринологической патологией с целью назначения индивидуальной программы, рекомендованной врачом-детским эндокринологом стационара [30,42].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-детского эндокринолога диспансерный всем пациентам, с эндокринологической патологией с целью контроля/коррекции индивидуальной программы, рекомендованной врачом-детским эндокринологом стационара [30,42].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-травматолога ортопеда первичный в течение 2 недель после выписки из стационара пациентам с функциональной недостаточностью суставов, нарушением роста костей в длину, подвывихах, болью в спине после выписки из стационара с целью решения вопроса о необходимости ортопедической коррекции [1,3,5,10,30,60,89].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-травматолога ортопеда повторный с целью контроля эффективности/коррекции ортопедической коррекции [1,3,5,10,30,60,89].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- Рекомендуется диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-травматолога ортопеда всем пациентам с функциональной недостаточностью не реже 1 раза в 3 мес в рамках диспансерного наблюдения с целью выявления функциональных нарушений и контроля проведения ортопедической коррекции [1,3,5,10,30,60,89].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- Рекомендуется прием (тестирование, консультация) медицинского психолога первичный в течение 2 недель после выписки из стационара всем пациентам старше 1 года и всем родителям (вне зависимости от возраста ребенка) с целью разработки программы психологической реабилитации для пациента и его родителей [95].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- Рекомендуется прием (тестирование, консультация) медицинского психолога повторный всем пациентам старше 1 года и всем родителям (вне зависимости от возраста ребенка) после завершения программы психологической реабилитации с целью оценки ее эффективности [95].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- Рекомендуется прием (тестирование, консультация) медицинского психолога диспансерный всем пациентам старше 1 года и всем родителям (вне зависимости от возраста ребенка) не реже 1 раза в 3 мес в рамках диспансерного наблюдения тестирования психологического состояния пациентов и их родителей [95].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-физиотерапевта первичный в течение 2 недель после выписки из стационара пациентам с нарушением функции суставов с целью разработки программы физиотерапевтических процедур в рамках программы медицинской реабилитации [115,116].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача по ЛФК первичный в течение 2 недель после выписки из стационара всем пациентам с функциональной недостаточностью с целью разработки программы медицинской реабилитации на основе рекомендаций врача по ЛФК стационара [115,116].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется проведение программы медицинской реабилитации всем пациентам с функциональной недостаточностью [115,116].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-физиотерапевта повторный всем пациентам с функциональной недостаточностью с целью контроля эффективности программы медицинской реабилитации [115,116].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача по ЛФК повторный всем пациентам с функциональной недостаточностью с целью контроля эффективности программы медицинской реабилитации [115,116].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача по ЛФК диспансерный всем пациентам с функциональной недостаточностью с целью контроля эффективности/коррекции программы медицинской реабилитации [115,116].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

- Рекомендуется плановая госпитализация в ревматологическое отделение стационара, инициировавшего назначение #Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина и/или ГИБП, и/или иммунодепрессанта, всех пациентов с целью контроля эффективности и безопасности терапии [30,42].

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется внеплановая госпитализация в ревматологическое отделение стационара, инициировавшего назначение #Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина и/или ГИБП, и/или иммунодепрессанта с целью обследования и коррекции терапии на любом этапе лечения при развитии обострения/осложнений ССЛ, сопутствующих заболеваний, осложнений/побочных эффектов/стойкой непереносимости #Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина и/или ГИБП, и/или иммунодепрессанта [30,42].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

5.4. Онконастороженность у пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой 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 обследования/лечения (в стационаре и условиях диспансерного наблюдения).

При подозрении на онкологическое/онкогематологическое/лимфопролиферативное заболевание следует немедленно отменить #Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина и/или иммунодепрессант/ГИБП и госпитализировать пациента для проведения соответствующего обследования.

- Рекомендуется получение цитологического препарата костного мозга с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) путем пункции и гистологического препарата костного мозга с цитологическим исследованием мазка костного мозга (миелограмма), патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов пациентам, получающим #Безвременника осеннего семян экстракт/колхицин и/или иммунодепрессант, и/или ГИБП, с нетипичным течением болезни с целью исключения онкологических/онкогематологических/лимфопролиферативных заболеваний/метастатического поражения костного мозга [91].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- 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 #Безвременника осеннего семян экстракт/колхицин и/или иммунодепрессант, и/или ГИБП с нетипичным течением болезни с целью исключения онкологических/онкогематологических/лимфопролиферативных заболеваний/метастатического поражения лимфатического узла [91].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- Рекомендуется проведение МРТ головного мозга, органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза с внутривенным контрастированием с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям пациентам получающим, #Безвременника осеннего семян экстракт/колхицин и/или иммунодепрессант, и/или ГИБП с нетипичным течением болезни с целью исключения онкологических/онкогематологических/лимфопролиферативных заболеваний [91].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- Рекомендуется проведение КТ органов грудной полости с внутривенным контрастированием с применением анестезиологического пособия (включая

раннее послеоперационное ведение) по показаниям пациентам получающим, #Безвременника осеннего семян экстракт/колхицин и/или иммунодепрессант, и/или ГИБП с нетипичным течением болезни с целью исключения метастазов в легких/поражения органов средостения при онкологических/онкогематологических/лимфопролиферативных заболеваниях [91].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- Рекомендуется проведение МРТ костной ткани и суставов с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям с внутривенным контрастированием пациентам получающим, #Безвременника осеннего семян экстракт/колхицин и/или иммунодепрессант, и/или ГИБП, с нетипичным течением болезни с целью исключения онкологических/онкогематологических заболеваний [91].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- Рекомендуется проведение КТ костей и пораженных суставов с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям с внутривенным контрастированием пациентам получающим, #Безвременника осеннего семян экстракт/колхицин и/или иммунодепрессант, и/или ГИБП, с очагами деструкции в костях, нетипичных для ССЛ с целью исключения онкологических/онкогематологических заболеваний [91].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- Рекомендуется проведение ПЭТ, совмещенной с КТ с туморотропными РФП с контрастированием, при необходимости, ПЭТ всего тела с туморотропными РФП с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям пациентам, получающим #Безвременника осеннего семян экстракт/колхицин и/или 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 [90].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- Рекомендуется проведение сцинтиграфии полипозиционной костей с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное

ведение) по показаниям пациентам, получающим #Безвременника осеннего семян экстракт/колхицин и/или иммунодепрессант, и/или ГИБП, с очагами деструкции в костях, нетипичными для ССЛ с целью исключения злокачественных новообразований/метастатического поражения костей [60].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется проведение трепанобиопсии костей таза под контролем КТ с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) с патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов; цитологическим исследованием отпечатков трепанобиоптата костного мозга; иммуноцитохимическим исследованием отпечатков трепанобиоптата костного мозга; иммунофенотипированием гемопоэтических клеток-предшественниц в костном мозге пациентам, получающим #Безвременника осеннего семян экстракт/колхицин и/или иммунодепрессант, и/или ГИБП, с нетипичным течением болезни с целью исключения гемобластозов/ лимфопролиферативных заболеваний/метастатического поражения костного мозга [90–92,220].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется проведение биопсии кости с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) с патологоанатомическое исследованием биопсийного (операционного) материала кости пациентам получающим, #Безвременника осеннего семян экстракт/колхицин и/или иммунодепрессант, и/или ГИБП, с очагами деструкции в костях, не типичными для ССЛ, с целью исключения злокачественных новообразований/метастатического поражения костей [90–92,220].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- 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 [91].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

6. Организация оказания медицинской помощи

6.1. Показания к госпитализации и выписке пациентов.

Подозрение на семейную средиземноморскую лихорадку.

Диагностика, в том числе дифференциальная диагностика, и назначение патогенетической терапии всем пациентам проводится в условиях ревматологического отделения стационара.

Показания к выписке

- Завершение обследования; постановка диагноза ССЛ.
- Назначение патогенетической 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 семейная средиземноморская лихорадка, 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 семейная средиземноморская лихорадка с активным гемофагоцитарным синдромом.

Диагностика, в том числе дифференциальная диагностика, и назначение терапии всем пациентам проводится в условиях ревматологического отделения стационара.

Показания к выписке

- **Установленный диагноз семейной средиземноморской лихорадки.**
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 ССЛ.

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 семейная средиземноморская лихорадка в стадии ремиссии.

Контроль эффективности и безопасности патогенетической терапии проводится в условиях ревматологического отделения стационара через 3 мес после назначения терапии; через 6 мес после назначения терапии; далее каждые 6-12 мес.

Показания к выписке

- Отсутствие атак ССЛ более 3-6 мес и более.
- Ремиссия суставного синдрома 3-6 мес и более.
- Отсутствие нежелательных явлений/непереносимости лекарственных препаратов.

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

6.2. Нормативно-правовые документы, в соответствии с которыми оказывается медицинская помощь детям с семейной средиземноморской лихорадкой.

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

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

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

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

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

Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19.03.2021 г. № 231н (Зарегистрирован в Министерстве юстиции Российской Федерации 29.07.2021 № 64445) «Об утверждении Порядка проведения контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию застрахованным лицам, а также ее финансового обеспечения».

Приказ Минздрава России от 28.02.2019 N 108н (ред. от 03.09.2021) "Об утверждении Правил обязательного медицинского страхования" (Зарегистрировано в Минюсте России 17.05.2019 N 54643).

Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.07.2021 г. № 696н "О внесении изменений в Правила обязательного медицинского страхования,

утвержденные приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28 февраля 2019 г. № 108н.

Поправка 14.1. к Статье 37. Организация оказания медицинской помощи Федерального закона от 21.11.2011 г. N 323-ФЗ (ред. от 11.06.2022 г., с изм. от 13.07.2022 г.) "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.

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».

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» [42].

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Указ Президента Российской Федерации № 16 от 5 января 2021 г. о создании Фонда поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в том числе редкими (орфанными) заболеваниями, «Круг добра».

7.1 Исходы и прогноз

Прогноз заболевания серьёзен у пациентов с несвоевременно поставленным диагнозом, без проведения колхицинотерапии в адекватных дозах, а также при отсутствии комплаентности.

Риск развития амилоидоза (чаще почек) составляет 25-70% (в зависимости от популяции), что приводит к ХПН и гибели пациента.

Риск амилоидоза максимален у пациентов, имеющих в числе проявлений артрит, гомозиготу по мутации *p.M694V* и α/α генотип гена *SAAI*. При своевременной постановке диагноза и одновременным назначением #Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина в адекватной дозе с её последующей коррекцией риск амилоидоза составляет <1%.

Цели терапии: контроль воспаления – купирование атак ССЛ с нормализацией воспалительных маркеров и отсутствие прогрессии органных повреждений. На фоне терапии #Безвременника осеннего семян экстрактом/колхицином прекращение атак ССЛ достигается у 90-95% пациентов. Около 5-10 % детей не переносят терапию #Безвременника осеннего семян экстрактом/колхицином. В лечении таких пациентов эффективно применение ингибитора интерлейкина (ИЛ-1 β) #канакинумаба** или ингибитора интерлейкина (ИЛ-1 β и α) анакинры**. Пациенты, которым назначен #канакинумаб** или анакинра**, должны получать колхицин в максимально переносимой дозе.

Вторым по частоте осложнением ССЛ является спаечная болезнь с развитием спаечной кишечной непроходимости. Риск спаечной болезни связан с тяжелым течением заболевания, гомозиготностью по мутации *p.M694V*, поздней диагностикой и отсрочкой в назначении #Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина, необоснованными хирургическими вмешательствами на органах брюшной полости.

Частота развития спаечной болезни в армянской педиатрической популяции составляет 3%.

Критерии оценки качества медицинской помощи

Организационно-технические условия оказания медицинской помощи.

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

Таблица 1. Критерии оценки качества первичной диагностики для установления диагноза семейная средиземноморская лихорадка

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
1	Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый	B
2	Выполнен анализ крови биохимический общетерапевтический с определением уровней общего белка, альбумина, общего билирубина, свободного (неконъюгированного) и связанного (конъюгированного) билирубина, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, глюкозы, ферритина, триглицеридов, холестерина, калия, натрия, общего кальция в крови; активности ЛДГ, креатинкиназы, АСТ, АЛТ, ГГТ, амилазы, ЩФ крови, железа сыворотки крови	C
3	Выполнено исследование коагулограммы (ориентировочное исследование системы гемостаза с определением протромбинового индекса, активности антитромбина III; уровня плазминогена и фибриногена, концентрации Д-димера, уровня растворимых фибринмономерных комплексов в крови, протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме, активированного частичного тромбопластинового времени, тромбинового времени в крови, фактора фон Виллебранда	C
4	Выполнено определение уровня иммуноглобулинов крови, содержания антител к антигенам ядра клетки и ДНК в сыворотке крови; РФ, антител к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА), антицентромерных антител в крови, антител к РНК, антител к циклическому цитруллиновому пептиду (АЦЦП) в крови; антител к Sm-антигену; к SLc70, уровня C3, C4 фракции комплемента крови	C
5	Выполнено определение уровня антистрептолизина-О в сыворотке крови	C
6	Выполнено определение уровня СРБ сыворотки крови	C
7	Выполнено определение HLA-антигенов (антигена HLA-B27)	B

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
8	Выполнены общий (клинический) анализ мочи, анализ мочи по Нечипоренко, анализ мочи по Нечипоренко, определение альбумина и количества белка в суточной моче	С
9	Выполнен комплекс исследований функции почек пациентам с клиническими/лабораторными признаками поражения почек	С
10	Выполнен комплекс исследований для диагностики и оценки степени тяжести почечной недостаточности пациентам с клиническими/лабораторными признаками нефротического синдрома/почечной недостаточности	С
11	Выполнено молекулярно-генетическое исследование – комплекс исследований для диагностики криопирин-ассоциированных синдромов	В
12	Выполнено исследование уровня прокальцитонина в крови	В
13	Выполнено иммунофенотипирование периферической крови для выявления субпопуляционного состава лимфоцитов (основных)	В
14	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
15	Выполнено определение антител к сальмонелле кишечной (<i>Salmonella enterica</i>) в крови; определение антител классов М, G (IgM, IgG) к иерсинии псевдотуберкулеза (<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>) в крови	С
16	Выполнено определение антител к микоплазме пневмонии (<i>Mycoplasma pneumoniae</i>), к хламидии трахоматис (<i>Chlamydia trachomatis</i>), к хламидии птичьей (<i>C. Psittaci</i>) в крови	С
17	Выполнено определение ДНК вирусов Эпштейна-Барр (<i>Epstein-Barr virus</i>), цитомегаловируса (<i>Cytomegalovirus</i>), вируса простого герпеса 1 и 2 типов (<i>Herpes simplex virus types 1, 2</i>) методом ПЦР в периферической крови (количественное исследование), слюне и моче	С
18	Выполнено молекулярно-биологическое исследование крови на токсоплазмы (<i>Toxoplasma gondii</i>) пациентам, у которых есть данные о наличии контакта с животными	С
19	Выполнено определение антител к лейшмании (<i>Leishmania</i>) в крови пациентам	С
20	Выполнено микробиологическое (культуральное) исследование слизи с миндалин и задней стенки глотки на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
21	Выполнено микробиологическое (культуральное) исследование крови и мочи на стерильность	С
22	Выполнен комплекс исследований для диагностики острой печеночной порфирии пациентам, у которых в период приступа моча окрашена в цвет от розового до темно-бурого, или в дальнейшем темнеет под воздействием дневного света, либо просто со временем	С
23	Выполнен комплекс исследований пациентам с уртикарными высыпаниями с целью диагностики наследственного ангионевротического отека (дефектов в системе комплемента)	С
24	Выполнено исследование уровня кальпротектина в кале	С
25	Выполнена ЭхоКГ	В
26	Выполнена регистрация ЭКГ	В
27	Выполнено УЗИ пораженных суставов	С
28	Выполнено комплексное УЗИ внутренних органов	С
29	Выполнена обзорная рентгенографии органов брюшной полости всем пациентам с абдоминальным синдромом для исключения кишечной непроходимости и перфорации полого органа брюшной полости	С
30	Выполнена КТ пораженных суставов с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям	С
31	Выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) с внутривенным контрастированием пораженных суставов с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям	С
32	Выполнена ЭГДС с биопсией пищевода, желудка, 12-перстной кишки, тощей кишки с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям с определением <i>Helicobacter pylori</i> , патологоанатомическим исследованием биопсийного (операционного) препарата, пищевода, желудка, 12-перстной кишки, тонкой кишки	С
33	Выполнена колоноскопия с биопсией с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) и патологоанатомическим исследованием биопсийного (операционного) препарата толстой кишки	С
34	Выполнена тонкокишечная эндоскопия видеокапсульная пациентам с клиническими признаками ВЗК и/или в значительной мере повышенным	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
	кальпротектином в кале при отсутствии изменений по данным ЭГДС и колоноскопии	
35	Выполнена КТ органов грудной полости с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям	С
36	Выполнена МРТ головного мозга, органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза с внутривенным контрастированием с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям	С
37	Выполнена спинномозговая пункция с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) с микроскопическим исследованием, подсчетом клеток в счетной камере (определение цитоза), исследованием физических свойств спинномозговой жидкости, серологическим исследованием всем пациентам с симптомами поражения ЦНС	С
38	Выполнена биопсия почки с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) и патологоанатомическим исследованием биопсийного (операционного) препарата пациентам с клиническими/лабораторными/УЗ признаками поражения почек и/или почечной недостаточностью, и/или при наличии протеинурии >500 мг в сутки	С
39	Выполнена биопсия лимфатического узла (периферического, по показаниям – внутрибрюшного, внутригрудного) с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) с цитологическим исследованием препарата тканей лимфоузла и патологоанатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала лимфоузла всем пациентам с выраженным увеличением размеров периферических и/или внутригрудных, и/или внутрибрюшных лимфатических узлов	С
40	Выполнена ПЭТ, совмещенная с КТ с туморотропными РФП с контрастированием, при необходимости, ПЭТ всего тела с туморотропными РФП пациентам с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям пациентам с выраженной артралгией, миалгией, оссалгией, деструктивными изменениями в костях, инфильтратами в подкожно-жировой клетчатке, очагами в паренхиматозных органах, головном мозге, спинном мозге	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
41	Выполнена скintiграфия полипозиционная костей с применением анестезиологического пособия по показаниям пациентам с очагами деструкции в костях, не типичными для ССЛ	С
42	Выполнено получение цитологического препарата костного мозга путем пункции и гистологического препарата костного мозга с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) с цитологическим исследованием мазка костного мозга (миелограмма), патологоанатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала костного мозга иммуногистохимическим методом	С
43	Выполнена трепанобиопсия костей таза с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) с патологоанатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов; цитологическим исследованием отпечатков трепанобиоптата костного мозга; иммуноцитохимическим исследованием отпечатков трепанобиоптата костного мозга; иммунофенотипированием гемопоэтических клеток-предшественниц в костном мозге пациентам с нетипичным течением ССЛ	С
44	Выполнена биопсия кости с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) с патологоанатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала кости пациентам с объемными и деструктивными изменениями, а также с деформациями в костях, нетипичными для ССЛ	С
45	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-детского онколога первичный пациентам, у которых по результатам обследований заподозрено онкологическое или онкогематологическое заболевание	С
46	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-детского хирурга первичный всем пациентам с абдоминальной и торакальной симптоматикой	С
47	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-гастроэнтеролога первичный всем пациентам с абдоминальной симптоматикой	С
48	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-травматолога ортопеда первичный пациентам с объемными и деструктивными изменениями, а также с деформациями в костях, нетипичными для ССЛ	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
49	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога первичный всем пациентам женского пола с абдоминальной симптоматикой	С
50	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-детского уролога-андролога первичный всем пациентам мужского пола с абдоминальной симптоматикой и/или воспалительными изменениями мошонки	С
51	Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-нефролога первичный пациентам с изменениями в анализах мочи и/или с нефротическим синдромом/почечной недостаточностью	С
52	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога первичный	С
53	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный	С
54	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-детского стоматолога первичный	С
55	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный пациентам с неврологической симптоматикой	С
56	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-фтизиатра первичный пациентам с положительными внутрикожными пробами с туберкулином и/или повышенным уровнем интерферона-гамма на антигены <i>Mycobacterium tuberculosis complex</i> в крови и/или инфильтративными очагами в легких	С
57	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-сурдолога оториноларинголога первичный	С
58	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-генетика первичный пациентам, у которых по результатам молекулярно-генетического исследования выявлены мутации в гене <i>MEFV</i>	С
59	Выполнен прием (тестирование, консультация) медицинского психолога первичный всем пациентам с возраста 1 года и всем родителям (вне зависимости от возраста ребенка)	С

Таблица 2. Критерии оценки качества диагностики гемофагоцитарного синдрома

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
1	Диагностика, в том числе дифференциальная диагностика, всем пациентам с подозрением на гемофагоцитарный синдром выполнена в условиях ревматологического отделения стационара	C
2	Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый	C
3	Выполнен анализ крови биохимический общетерапевтический с определением уровней общего белка, альбумина, общего билирубина, свободного (неконъюгированного) и связанного (конъюгированного) билирубина, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, глюкозы, ферритина, триглицеридов, холестерина, калия, натрия, общего кальция в крови; активности ЛДГ, креатинкиназы, АСТ, АЛТ, ГГТ, амилазы, ЩФ крови, железа сыворотки крови	C
4	Выполнено исследование коагулограммы (ориентировочное исследование системы гемостаза) с определением протромбинового индекса, активности антитромбина III; уровня пламиногена и фибриногена, концентрации Д-димера, уровня растворимых фибринмономерных комплексов в крови, протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме, активированного частичного тромбопластинового времени, тромбинового времени в крови, фактора фон Виллебранда	C
5	Выполнена тромбоэластография пациентам с признаками тромбоза и гипокоагуляции	C
6	Выполнено исследование уровня прокальцитонина в крови	C
7	Выполнено комплексное УЗИ внутренних органов	C
8	Выполнена ЭхоКГ	C
9	Выполнена регистрация ЭКГ	C
10	Выполнена КТ органов грудной полости с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям	C
11	Выполнена МРТ головного мозга с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям пациентам неврологической симптоматикой	C
12	Выполнены УЗИ и/или МРТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям	C
13	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-невролога повторный пациентам с неврологической симптоматикой	C

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

Таблица 3. Критерии оценки качества обследования пациентов с установленным диагнозом семейная средиземноморская лихорадка перед назначением/коррекцией патогенетической терапии

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
1	Обследование перед назначением/коррекцией противоревматической терапии всем пациентам с установленным диагнозом ССЛ, активная стадия выполнено в условиях ревматологического стационара.	С
2	Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый	В
3	Выполнен анализ крови биохимический общетерапевтический с определением уровней общего белка, альбумина, общего билирубина, свободного (неконъюгированного) и связанного (конъюгированного) билирубина, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, глюкозы, ферритина, триглицеридов, холестерина, калия, натрия, общего кальция в крови; активности ЛДГ, креатинкиназы, АСТ, АЛТ, ГГТ, амилазы, ЩФ крови, железа сыворотки крови	В
4	Выполнено исследование коагулограммы (ориентировочное исследование системы гемостаза) с определением протромбинового индекса, активности антитромбина III; уровня пламиногена и фибриногена, концентрации Д-димера, уровня растворимых фибринмономерных комплексов в крови, протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме, активированного частичного тромбопластинового времени, тромбинового времени в крови, фактора фон Виллебранда	С
5	Выполнено определение уровня иммуноглобулинов крови	С
6	Выполнено определение антистрептолизина-О в сыворотке крови	С
7	Выполнено определение уровня СРБ сыворотки крови	С
8	Выполнены общий (клинический) анализ мочи, анализ мочи по Нечипоренко, определение альбумина и количества белка в суточной моче	В
9	Выполнен комплекс исследований функции почек пациентам с клиническими/лабораторными признаками поражения почек	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
10	Выполнен комплекс исследований для диагностики и оценки степени тяжести почечной недостаточности пациентам с клиническими/лабораторными признаками нефротического синдрома/почечной недостаточности	С
11	Выполнено исследование уровня прокальцитонина в крови всем пациентам с лихорадкой	В
12	Выполнено иммунофенотипирование периферической крови для выявления субпопуляционного состава лимфоцитов (основных) пациентам, часто болеющим вирусными, гнойными бактериальными инфекциями, в том числе оппортунистическими	В
13	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
14	Выполнено определение антител к сальмонелле кишечной (<i>Salmonella enterica</i>) в крови; определение антител классов М, G (IgM, IgG) к иерсинии псевдотуберкулеза (<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>) в крови	С
15	Выполнено определение антител к микоплазме пневмонии (<i>Mycoplasma pneumoniae</i>), к хламидии трахоматис (<i>Chlamydia trachomatis</i>), к хламидии птичьей (<i>C. psittaci</i>) в крови	С
16	Выполнено определение ДНК вирусов Эпштейна-Барр (<i>Epstein-Barr virus</i>), цитомегаловируса (<i>Cytomegalovirus</i>), вируса простого герпеса 1 и 2 типов (<i>Herpes simplex virus types 1, 2</i>) методом ПЦР в периферической крови (количественное исследование), слюне и моче	С
17	Выполнено микробиологическое (культуральное) исследование слизи с миндалин и с задней стенки глотки на аэробные и факультативно анаэробные микроорганизмы	С
18	Выполнено микробиологическое (культуральное) исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости на грибы (дрожжевые и мицелиальные) всем пациентам при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным КТ органов грудной клетки	В
19	Выполнено микробиологическое (культуральное) исследование лаважной жидкости на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы всем пациентам при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или	В

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
	инфильтративных изменений в легких по данным КТ органов грудной клетки	
20	Выполнено определение антител к грибам рода аспергиллы (<i>Aspergillus spp.</i>) в крови всем пациентам при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным КТ органов грудной клетки	B
21	Выполнено определение маннана, галактоманнана в лаважной жидкости и в крови всем пациентам с признаками пневмонии по данным КТ органов грудной клетки	B
22	Выполнено определение ДНК <i>Mycoplasma pneumoniae</i> в бронхоальвеолярной лаважной жидкости методом ПЦР всем пациентам при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным КТ органов грудной клетки	B
23	Выполнено определение ДНК цитомегаловируса (<i>Cytomegalovirus</i>) в мокроте, бронхоальвеолярной лаважной жидкости методом ПЦР всем пациентам при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным КТ органов грудной клетки	B
24	Выполнено определение ДНК <i>Mycobacterium tuberculosis complex</i> (<i>M. tuberculosis, M. bovis, M. bovis BCG</i>) с дифференциацией вида в мокроте, бронхоальвеолярной лаважной жидкости методом ПЦР всем пациентам при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным КТ органов грудной клетки	B
25	Выполнено определение антител к капсидному антигену (VCA) вируса Эпштейна-Барр (<i>Epstein-Barr virus</i>) в крови всем пациентам при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным КТ органов грудной клетки	C
26	Выполнено определение антител класса G (IgG) к ранним белкам (EA) вируса Эпштейна-Барр (<i>Epstein-Barr virus</i>) в крови всем пациентам при	C

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
	выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным КТ органов грудной клетки	
27	Выполнено микробиологическое (культуральное) исследование крови и мочи на стерильность пациентам с фебрильной и гектической лихорадкой	С
28	Выполнено исследование уровня кальпротектина в кале пациентам с клиническими проявлениями ВЗК	С
29	Выполнена ЭхоКГ	В
30	Выполнена регистрация ЭКГ	В
31	Выполнено холтеровское мониторирование сердечного ритма пациентам с аритмией, патологическими изменениями по данным электрокардиографии	С
32	Выполнено суточное мониторирование артериального давления пациентам с артериальной гипертензией	С
33	Выполнено УЗИ пораженных суставов пациентам с активным артритом	С
34	Выполнено комплексное УЗИ внутренних органов	С
35	Выполнена рентгенография/КТ пораженных суставов с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям	С
36	Выполнена КТ органов грудной клетки	С
37	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 КТ органов грудной клетки	С
38	Выполнена МРТ пораженных суставов с внутривенным контрастированием с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям	А
39	Выполнена ЭГДС с биопсией с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям и патологоанатомическим исследованием биопсийного (операционного) препарата пациентам с диспепсическими явлениями, пациентам, получающим НПВП и/или ГКС, и/или ГИБП, а также при длительности заболевания более 5 лет и/или при наличии протеинурии >500 мг в сутки	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
40	Выполнена колоноскопия с биопсией с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) и патологоанатомическим исследованием биопсийного (операционного) препарата пациентам с абдоминальным синдромом/ при появлении нетипичной для ССЛ кишечной симптоматики (затяжная диарея, боли в животе, примесь крови и гноя в кале)/длительности заболевания более 5 лет/при наличии протеинурии >500 мг в сутки.	С
41	Выполнена биопсия почки с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) и патологоанатомическим исследованием биопсийного (операционного) препарата пациентам с клиническими/лабораторными/УЗ признаками поражения почек и/или почечной недостаточностью, и/или при наличии протеинурии >500 мг в сутки	С
42	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-травматолога ортопеда первичный пациентам с функциональной недостаточностью суставов	С
43	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога первичный всем пациентам	С
44	Выполнено проведение санации очагов хронической инфекции ЛОР органов всем пациентам перед назначением/коррекцией терапии	С
45	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога повторный всем пациентам после проведения санации очагов хронической инфекции ЛОР органов	С
46	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный с обязательной биомикроскопией глаза всем пациентам	С
47	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога повторный с обязательной биомикроскопией глаза всем пациентам с увеитом и/или с осложненной стероидной катарактой	
48	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-детского кардиолога первичный пациентам с нарушением сердечной деятельности и/или артериальной гипертензией	В
49	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-детского кардиолога повторный пациентам с нарушением сердечной деятельности и/или артериальной гипертензией	В
50	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный пациентам с неврологической симптоматикой	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
51	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-невролога повторный пациентам с неврологической симптоматикой	С
52	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-нефролога первичный пациентам с нефротическим синдромом, изменениями в биохимическом анализе крови общетерапевтическом, клиническом анализе мочи, типичных для развития амилоидоза/почечной недостаточности	С
53	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-нефролога повторный пациентам с нефротическим синдромом, изменениями в биохимическом анализе крови общетерапевтическом, клиническом анализе мочи, типичных для развития амилоидоза/почечной недостаточности	С
54	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-детского уролога-андролога первичный пациентам мужского пола и воспалительными изменениями мошонки	С
55	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача- детского уролога-андролога повторный пациентам мужского пола с воспалительными изменениями мошонки	С
56	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-диетолога первичный всем пациентам с нарушением питания	С
57	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-диетолога повторный всем пациентам с нарушением питания	С
58	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-детского эндокринолога первичный пациентам с эндокринологической патологией	С
59	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-детского эндокринолога повторный пациентам с эндокринологической патологий	С
60	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-детского стоматолога первичный пациентам	С
61	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-детского стоматолога первичный всем пациентам с очагами хронической инфекции	С
62	Выполнено проведение санации ротовой полости пациентам с очагами хронической инфекции перед назначением/коррекцией терапии	С
63	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-детского стоматолога повторный всем пациентам после санации очагов хронической инфекции ротовой полости	С
64	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-фтизиатра первичный пациентам с положительными результатами очаговой пробы с туберкулином и/или повышенным уровнем интерферона-гамма на	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
	антигены <i>Mycobacterium tuberculosis complex</i> в крови и/или очаговыми, инфильтративными изменениями в легких	
65	Выполнен прием (тестирование, консультация) медицинского психолога первичный всем пациентам старше 1 года и всем родителям (вне зависимости от возраста ребенка)	С
66	Выполнена программа психологической реабилитации всем пациентам старше 1 года и всем родителям (вне зависимости от возраста ребенка)	С
67	Выполнен прием (тестирование, консультация) медицинского психолога повторный всем пациентам старше 1 года и всем родителям (вне зависимости от возраста ребенка) после завершения программы психологической реабилитации	С
68	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-физиотерапевта первичный всем пациентам с функциональной недостаточностью после снижения активности заболевания	С
69	Выполнена программа физиотерапевтических процедур всем пациентам с функциональной недостаточностью в рамках программы медицинской реабилитации после снижения активности заболевания	С
70	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача по ЛФК первичный всем пациентам с функциональной недостаточностью после снижения активности заболевания	С
71	Выполнена программа медицинской реабилитации всем пациентам с функциональной недостаточностью после снижения активности заболевания	С
72	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-физиотерапевта повторный всем пациентам с функциональной недостаточностью после окончания программы физиотерапевтических процедур в рамках программы медицинской реабилитации	С
73	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача по ЛФК повторный всем пациентам с функциональной недостаточностью после окончания программы медицинской реабилитации	С

Таблица 4. Критерии оценки качества лечения семейной средиземноморской лихорадки

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
1	Назначение патогенетической терапии всем пациентам после проведения диагностики, в том числе дифференциальной диагностики, и установления/подтверждения диагноза ССЛ выполнено в условиях ревматологического отделения стационара	С
2	Выполнено назначение только НПВП у пациентов с неустановленным диагнозом ССЛ на этапе обследования	С
3	Выполнено назначение НПВП с целью купирования лихорадки и болевого синдрома у пациентов с установленным диагнозом ССЛ	С
4	Выполнено назначение диклофенака детям старше 6 лет в дозе 0,5–3 мг/кг/сутки или нимесулида детям старше 2 лет в дозе 1,5 мг/кг в 2-3 приема, (не более 5 мг/кг в сутки), детям старше 12 лет в дозе 3-5 мг/кг/сутки или мелоксикама детям старше 2 лет в дозе 0,125 мг/кг в сутки, детям старше 15 лет в дозе 7,5-15 мг/сутки, или ибупрофена детям старше 3 мес., до 30 мг/кг/сут в 3-4 приема	С
5	Выполнено назначение ГКС пациентам с установленным диагнозом ССЛ на этапе обследования, при выраженном болевом синдроме, опасных для жизни системных проявлениях (стойкая фебрильная или гектическая лихорадка и/или перикардит, и /или плеврит, и/или перитонит), и/или при затяжной фебрильной миалгии	С
6	Выполнено назначение системных ГКС: пульс-терапии метилпреднизолоном в дозе 10-30 мг/кг/введение в течение 3, при необходимости – 5 дней подряд	С
7	Выполнено назначение преднизолона или метилпреднизолона перорально в дозе 1 мг/кг в сутки при затяжной фебрильной миалгии	С
8	Выполнено внутрисуставное введение ГКС бетаметазона или триамцинолона не чаще 1 раз в 4 мес в случае обострения артрита	С
9	Выполнено назначение Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина, ГКС перорально/внутривенно/внутрисуставно, и/или иммунодепрессантов, и/или ГИБП после исключения онкологических/онкогематологических/пролиферативных заболеваний	С
10	Выполнено назначение Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей и детей в возрасте старше 15 лет.	С
11	Выполнено назначение Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина в качестве постоянной терапии пациентам с	В

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
	типичными атаками ССЛ, гомозиготностью, компаунд-гетерозиготностью, гетерозиготностью по мутациям гена <i>MEFV</i>	
12	Выполнено назначение Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина в стартовой суточной дозе 0,5 мг/сут детям до 5 лет, 0,5-1,0 мг/сут – 5-10 лет, 1,0-1,5 мг/сут – старше 10 лет	С
13	Выполнено повышение суточной дозы Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина на 0,5 или 0,6 мг (не выше 2,0 мг/сутки) при сохраняющихся приступах и/или воспалительной активности, с соблюдением тщательного мониторинга побочных эффектов	С
14	Выполнено назначение Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина в качестве постоянной терапии пациентам с хроническим поражением суставов, доминирующим в клинической картине, гомозиготностью или компаунд-гетерозиготностью по мутациям гена <i>MEFV</i>	С
15	Выполнено назначение Безвременника осеннего семян экстракта /колхицина в качестве постоянной терапии пациентам-родственникам больных ССЛ, с отсутствием клинических проявлений, имеющим постоянное повышение острофазовых маркеров воспаления/протеинурию, гомозиготность или компаунд-гетерозиготность по мутациям гена <i>MEFV</i>	С
16	Выполнено проведение оценки эффективности Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина по FMF50, индексу активности аутовоспалительных заболеваний (AIDAI) через 3 месяца после начала терапии и далее каждые 6 месяцев; тяжести заболевания по Международному индексу тяжести (ISSF) ССЛ 1 раз в 6 месяцев, индекса повреждения (ADDI) 1 раз в год	С
17	Выполнено назначение ингибитора интерлейкина (ИЛ-1 β) канакиумаба ингибитора интерлейкина (ИЛ-1 α и ИЛ-1 β) анакинры комплаентным пациентам с колхицин-резистентной ССЛ, имеющим >1 атаки в месяц, получающим максимально переносимую дозу Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина на протяжении \geq 3-х месяцев	В
18	Выполнено назначение ингибитора интерлейкина (ИЛ-1 β) канакиумаба или ингибитора интерлейкина (ИЛ-1 α и ИЛ-1 β) анакинры колхицин-резистентным пациентам с типичными атаками ССЛ, гомозиготностью, компаунд-гетерозиготностью, гетерозиготностью по мутациям гена <i>MEFV</i>	В

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
19	Выполнено назначение ингибитора интерлейкина (ИЛ-1 β) канакинумаба или ингибитора интерлейкина (ИЛ-1 α и ИЛ-1 β) анакинры пациентам с тяжелыми редкими атаками ССЛ и с повышенным риском развития вторичного амилоидоза	В
20	Выполнено назначение ингибитора интерлейкина (ИЛ-1 β) канакинумаба или ингибитора интерлейкина (ИЛ-1 α и ИЛ-1 β) анакинры колхицин-резистентным пациентам с хроническим поражением суставов, доминирующим в клинической картине, гомозиготностью или компаунд-гетерозиготностью по мутациям гена <i>MEFV</i>	В
21	Выполнено назначение канакинумаба детям с массой $\geq 7,5 \leq 40$ кг в дозе 2 мг/кг 1 р 4 нед, п/к; > 40 кг – в дозе 150 мг 1 раз в 4 нед п/к в комбинации с Безвременника осеннего семян экстрактом/колхицином в максимально переносимой дозе	В
22	Выполнена поддерживающая терапия канакинумабом в дозе 2 мг/кг 1р/4 нед подкожно пациентам с массой тела ≤ 40 кг, в дозе 150 мг 1 р/4 нед подкожно – пациентам с массой тела >40 кг при достижении клинического эффекта через 7 дней после первой инъекции канакинумаба	В
23	Выполнена вторая инъекция канакинумаба в дозе 2 мг/кг подкожно пациентам с массой тела ≤ 40 кг, в дозе 150 мг подкожно – пациентам с массой тела >40 кг при недостижении клинического эффекта через 7 дней после первой инъекции канакинумаба	В
24	Выполнена поддерживающая терапия канакинумабом в дозе 4 мг/кг 1р/4 нед подкожно пациентам с массой тела ≤ 40 кг, в дозе 300 мг 1 р/4 нед подкожно – пациентам с массой тела >40 кг при достижении полного клинического эффекта после второй инъекции канакинумаба	В
25	Выполнено назначение анакинры пациентам с массой тела менее 50 кг в дозе 1-2 мг/кг/сутки, пациентам с массой тела ≥ 50 кг в дозе 100 мг/сутки подкожно	В
26	Выполнено проведение поддерживающей терапии анакинрой пациентам с массой тела менее 50 кг в дозе 1-2 мг/кг/сутки, пациентам с массой тела ≥ 50 кг в дозе 100 мг/сутки подкожно	В
27	Выполнено повышение дозы анакинры до 4 мг/кг/сутки, при недостаточном ответе на терапию	В
28	Рекомендуется назначение метотрексата в дозе 10-15 мг/м ² /нед подкожно или сульфасалазина в дозе 30-40 мг/кг перорально в 2 приема пациентам с ССЛ с хроническим поражением суставов, доминирующим в	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
	клинической картине, гомозиготностью или компаунд-гетерозиготностью по мутациям гена <i>MEFV</i> а также сочетанием ССЛ с ЮА в сочетании с Безвременника осеннего семян экстрактом/колхицином в максимально переносимой дозе	
29	Не выполнено увеличение дозы метотрексата >15 мг/м ² /нед (не более 25 мг/нед) пациентам с ССЛ и активным хроническим артритом и сочетанием ССЛ с ЮА	С
30	Выполнено подкожное введение метотрексата пациентам с активным хроническим артритом и сочетанием ССЛ с ЮА	С
31	Выполнено назначение фолиевой кислоты в дозе 1 мг/сут каждый день или 2,5 мг/сут 1 раз в неделю перорально в период приема метотрексата пациентам, получающим метотрексат	С
32	Выполнено назначение сульфасалазина в дозе 30-40 мг/кг/сутки перорально в два приема пациентам с хроническим поражением суставов, доминирующем в клинической картине, сочетанием ССЛ с ЮА, гомозиготностью или компаунд-гетерозиготностью по мутациям гена <i>MEFV</i> при неэффективности метотрексата в дозе 15 мг/м ² /нед в сочетании с Безвременника осеннего семян экстрактом/колхицином в максимально переносимой дозе	С
33	Выполнено назначение сульфасалазина в дозе 30-40 мг/кг/сутки перорально в два приема в сочетании с Безвременника осеннего семян экстрактом/колхицином в максимально переносимой дозе пациентам с хроническим поражением суставов, доминирующем в клинической картине, сочетанием ССЛ с ЮА, гомозиготностью или компаунд-гетерозиготностью по мутациям гена <i>MEFV</i> при непереносимости метотрексата в дозе 15 мг/м ² /нед	С
34	Выполнено назначение метотрексата в дозе 15 мг/м ² /нед при неэффективности сульфасалазина в дозе 30-40 мг/кг/сутки как препарата первого выбора в комбинации с #Безвременником осеннего семян экстрактом/колхицином в максимально переносимой дозе пациентам с хроническим поражением суставов, доминирующим в клинической картине, сочетанием ССЛ с ЮА, гомозиготностью или компаунд-гетерозиготностью по мутациям гена <i>MEFV</i>	С
35	Выполнено назначение метотрексата в дозе 15 мг/м ² /нед при непереносимости сульфасалазина в дозе 30-40 мг/кг/сутки как препарата первого выбора в комбинации с Безвременника осеннего семян экстрактом/колхицином в максимальной переносимой дозе пациентам с	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
	хроническим поражением суставов, доминирующим в клинической картине, сочетании ССЛ с ЮА, гомозиготностью или компаунд-гетерозиготностью по мутациям гена <i>MEFV</i>	
36	Выполнено при неэффективности канакиумаба/анакинры назначение тоцилизумаба дозе 8 мг/кг/введение внутривенно 1 раз в 2 нед или в дозе 162 мг подкожно 1 раз в неделю в комбинации с Безвременника осеннего семян экстрактом /колхицином и/или метотрексатом (при его непереносимости), и/или сульфасалазином (при его переносимости) у пациентов с хроническим артритом, сочетанием ССЛ с ЮА	С
37	Выполнено при непереносимости канакиумаба/анакинры переключение на тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг/введение внутривенно 1 раз в 2 нед или в дозе 162 мг подкожно 1 раз в неделю в комбинации с Безвременника осеннего семян экстрактом/колхицином и/или метотрексатом (при его непереносимости)), и/или сульфасалазином (при его переносимости) у пациентов с хроническим артритом, сочетанием ССЛ с ЮА	С
38	Выполнено при непереносимости Безвременника осеннего семян экстракта /колхицина проведение монотерапии тоцилизумабом в дозе 8 мг/кг/введение внутривенно 1 раз в 2 нед или в дозе 162 мг подкожно 1 раз в неделю или в сочетании с метотрексатом (при его переносимости) или сульфасалазином (при его переносимости) у пациентов с хроническим артритом, сочетанием ССЛ с ЮА	С
39	Выполнено переключение на ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) пациентам с хроническим артритом, доминирующим в клинической картине, сочетанием ССЛ с ЮА, гомозиготностью или компаунд-гетерозиготностью по мутациям гена <i>MEFV</i> при неэффективности Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина в сочетании с метотрексатом или сульфасалазином	С
40	Выполнено назначение ингибиторов фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) адалимумаба детям с массой тела от 10 до 30 кг – 20 мг 1 раз в 2 нед; >30 кг – 40 мг 1 раз в 2 недели, или этанерцепта 0,4 мг/кг/введение подкожно 2 раза в нед. или 0,8 мг/кг/введение 1 раз в нед в комбинации с Безвременника осеннего семян экстрактом/колхицином в максимально переносимой дозе, с метотрексатом (при его переносимости) в дозе 15 мг/м ² 1 раз в неделю подкожно или с сульфасалазином в дозе 30-40 мг/кг/сутки перорально	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
41	Выполнено проведение оценки эффективности патогенетической терапии по FMF50, индексу активности аутовоспалительных заболеваний (AIDAI) через 3 месяца после начала терапии и далее каждые 6 месяцев; тяжести заболевания по Международному индексу тяжести (ISSF) ССЛ 1 раз в 6 месяцев, индекса повреждения (ADDI) 1 раз в год	С

Таблица 5. Критерии оценки качества лечения семейной средиземноморской лихорадки с гемофагоцитарным синдромом

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
1	Назначение терапии всем пациентам после проведения диагностики, в том числе дифференциальной диагностики, и установления/подтверждения диагноза ССЛ с гемофагоцитарным синдромом выполнено в условиях ревматологического отделения стационара	С
2	Выполнено назначение пульс-терапии метилпреднизолоном в дозе 20–30 мг/кг/введение/дексаметазона в дозе 10–20 мг/м ² /сутки внутривенно	С
3	Выполнено назначение преднизолона перорально в дозе 1-2 мг/кг	С
4	Выполнено назначение циклоспорина в дозе 5-7 мг/кг/сутки перорально/внутривенно	С
5	Выполнено назначение канакинумаба подкожно в дозе 4 мг/кг/введение 1 раз в 4 нед	С
6	Выполнено назначение иммуноглобулина человека нормального 1-2 г/кг внутривенно одномоментно	С
7	Выполнено назначение антитромботических средств при наличии гиперкоагуляции и поражения эндотелия сосудов по данным коагулограммы и тромбоэластограммы, при развитии коагулопатии и диссеминированного внутрисосудистого свертывания по данным коагулограммы и тромбоэластограммы	С
8	Выполнена трансфузия крови и/или препаратов крови при развитии коагулопатии потребления по данным коагулограммы/тромбоэластографии; кровотечении	С
9	Выполнено назначение антибактериальных препаратов системного действия, влияющих на грамположительную, грамотрицательную и анаэробную флору в сочетании с антигрибковыми препаратами при развитии нейтропении среднетяжелой или тяжелой степени/острого воспалительного ответа, сопровождающегося повышением уровня прокальцитонина крови, даже без очага инфекции, подтвержденной бактериологическим и/или серологическим методом.	С
10	Выполнено снижение дозы дексаметазона для внутривенного введения после купирования клинических и лабораторных признаков ГФС по схеме: 10-20 мг/м ² /сут – 1-2 нед, 5-10 мг/м ² /сут – 3-4 нед, 2,5-5 мг/м ² /сут, 5–6 нед, в дозе 1,25-2,5 мг/м ² /сут – 7-8 нед	С
11	Выполнено назначение ритуксимаба 375 мг/м ² в неделю внутривенно 1 раз в нед в течение 2-4 последовательных недель в сочетании с циклоспорином 5-7 мг/кг/сутки и иммуноглобулином человека	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
	нормальным в дозе 1-2 г/кг пациентам с ГФС и активной Эпштейна-Барр вирусной инфекцией	
12	Выполнено назначение ритуксимаба в комбинации с ко-тримоксазолом в дозе 5 мг/кг перорально 3 раза в неделю для профилактики пневмоцистной пневмонии	С
13	Назначение ритуксимаба выполнено по жизненным показаниям, по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей/пациентов в возрасте старше 15 лет	С
14	Выполнена оценка эффективности лечения ГФС через 2-4 недели для решения вопроса о продолжении индукционной терапии или смены схемы лечения	С
15	Выполнено лечение ГФС до достижения неактивной стадии	С

Таблица 6. Критерии оценки качества диспансерного наблюдения пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой в условиях стационара/дневного стационара, инициировавшего назначение патогенетической терапии

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
1	Выполнена госпитализация в ревматологическое отделение через 3 мес после назначения терапии; через 6 мес после назначения терапии; далее каждые 6 мес	С
2	Не выполнена иммунизация живыми и живыми ослабленными вакцинами у пациентов, получающих ГИБП	С
3	Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый	В
4	Выполнено снижение дозы Безвременника осеннего семян экстракта /колхицина в 2 раза; прекращение инъекций/инфузий ГИБП и/или инъекций/приема метотрексата, или прием сульфасалазина (в течение 7 дней), при снижении числа тромбоцитов $\leq 150 > 100 \times 10^9/\text{л}$, числа нейтрофилов $< 1,5 \geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$	С
5	Выполнено возобновление лечение Безвременника осеннего семян экстрактом/колхицином в той же дозе и/или ГИБП, и/или иммунодепрессантом после полного восстановления числа тромбоцитов/нейтрофилов	С
6	Выполнена отмена Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина и/или иммунодепрессанта, и/или ГИБП при снижении абсолютного числа нейтрофилов $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ и/или числа тромбоцитов $< 100 \times 10^9/\text{л}$	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
7	Выполнено назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора филграстима в дозе 5-10 мкг/кг/сутки подкожно в течение 3-5 дней (при необходимости – дольше) при снижении уровня лейкоцитов с абсолютным числом нейтрофилов $\leq 1,0 \times 10^9/\text{л}$	С
8	Выполнено назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора филграстима 5-10 мкг/кг/сутки подкожно в течение 3-5 дней (при необходимости – дольше) в сочетании с антибиотиками широкого спектра действия внутривенно при фебрильной нейтропении (нейтропения, сопровождающаяся лихорадкой) с абсолютным числом нейтрофилов $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$	С
9	Выполнено лечение антибиотиком до нормализации лейкоцитарной формулы и прекращения лихорадки	С
10	Выполнено назначение Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина и/или иммунодепрессанта, и/или ГИБП при нормализации показателей клинического анализа крови	С
11	Выполнена коррекция терапии Безвременника осеннего семян экстрактом/колхицином и/или иммунодепрессантом, и/или ГИБП при повторных эпизодах развития лейкопении/тромбоцитопении	С
12	Выполнен биохимический анализ крови общетерапевтический определением уровня общего белка, альбумина, общего билирубина, свободного (неконъюгированного) и связанного (конъюгированного) билирубина, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, глюкозы, ферритина, триглицеридов, холестерина, калия, натрия, общего кальция в крови; активности ЛДГ, креатинкиназы, АСТ, АЛТ, ГГТ, амилазы, ЩФ крови, железа сыворотки крови, витамина В12	С
13	Выполнена временная отмена Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина и/или иммунодепрессанта, и/или ГИБП всем пациентам при повышении уровня АЛТ, АСТ в сыворотке крови $\geq 1,5$ раза выше верхней границы нормы и/или повышении уровня билирубина, и/или мочевины, и/или креатинина, и/или мочевой кислоты и/или другого (их) биохимического (их) показателя (ей) выше верхней границы нормы	С
14	Выполнено назначение Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина и/или иммунодепрессанта, и/или ГИБП при нормализации биохимических показателей	С
15	Выполнена коррекция терапии Безвременника осенним семян экстрактом/колхицином и/или иммунодепрессантом, и/или ГИБП всем пациентам при наличии данных о повторных эпизодах повышения биохимического(их) показателя(ей)	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
16	Выполнено определение уровня иммуноглобулинов крови, содержания антител к антигенам ядра клетки и ДНК; СРБ и прокальцитонина в сыворотке крови	С
17	Выполнено при снижении уровня иммуноглобулинов крови у пациентов, получающих Безвременника осеннего семян экстракт/колхицин и/или ГИБП, и/или иммунодепрессант назначение иммуноглобулина человека нормального в дозе 400 мг/кг, при недостижении достаточного уровня иммуноглобулинов в дозе 500 мг/кг	С
18	Выполнен комплекс исследований для исключения сепсиса (клинический анализ крови развернутый, биохимический анализ крови общетерапевтический, уровень СРБ сыворотки крови, уровень прокальцитонина крови, микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность, микробиологическое (культуральное) исследование слизи с миндалин и задней стенки глотки на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы, микробиологическое (культуральное) исследование мочи на бактериальные патогены с применением автоматизированного посева с определением чувствительности к антибактериальным препаратам, тромбозоэластография, коагулограмма; МРТ органов брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства) пациентам с фебрильной, гектической лихорадкой, лейкоцитозом/лейкопенией, тромбоцитопенией, повышением уровня СРБ и прокальцитонина сыворотки крови, несвязанным с активностью ССЛ	С
19	Выполнено назначение иммуноглобулина человека нормального в дозе 400 мг/кг и эмпирическое назначение антибактериальных препаратов системного действия, с последующей корректировкой антибактериальной терапии с учетом чувствительности микроорганизмов при развитии инфекционных осложнений	С
20	Выполнено назначение Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина и /или иммунодепрессанта, и/или ГИБП не раньше, чем через 1 неделю после полного купирования клинических и лабораторных признаков сепсиса и окончания антибактериальной терапии	С
21	Выполнено исследование коагулограммы (ориентировочное исследование системы гемостаза) с определением протромбинового индекса, активности антитромбина III; уровня плазминогена и фибриногена, концентрации Д-димера, уровня растворимых фибрин-мономерных комплексов в крови, протромбинового (тромбопластиновое) времени в крови или в плазме, активированного частичного	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
	тромбопластинового времени, тромбинового времени в крови, фактора фон Виллебранда в крови	
22	Выполнена тромбоэластография пациентам с ГФС, сепсисом, признаками тромбоза и гипокоагуляции	С
23	Выполнены трансфузии крови и препаратов крови при развитии коагулопатии потребления, кровотечения	С
24	Выполнено назначение антитромботических средств при развитии ДВС синдрома	С
25	Выполнены общий (клинический) анализ мочи, анализ мочи по Нечипоренко, определение альбумина и количества белка в суточной моче	С
26	Выполнен комплекс исследований функции почек и комплекс исследований для диагностики и оценки степени тяжести почечной недостаточности пациентам с клиническими/лабораторными признаками нефротического синдрома/почечной недостаточности/длительностью заболевания более 5 лет/при наличии протеинурии >500 мг в сутки с целью диагностики и оценки степени поражения почек	С
27	Выполнено иммунофенотипирование периферической крови для выявления субпопуляционного состава лимфоцитов (основных) всем пациентам, часто болеющим вирусными, гнойными бактериальными инфекциями, в том числе оппортунистическими инфекциями	С
28	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
29	Выполнена консультация врача-фтизиатра при выявлении положительной очаговой пробы с туберкулином (папула >5 мм) и/или повышенным уровнем интерферона-гамма, и/или с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении и/или поражения легких и/или внутригрудных лимфатических узлов в легких	С
30	Выполнена отмена Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина и/или ГИБП, и/или иммунодепрессанта при наличии поражения легких и/или внутригрудных лимфатических узлов	С
31	Выполнено назначение ГКС перорально при обострении ССЛ во время проведения специфической химиотерапии	С
32	Выполнено назначение/смена Безвременника осеннего семян экстракта /иммунодепрессанта, и/или ГИБП после завершения курса специфической химиотерапии	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
33	Выполнено продолжение лечения Безвременника осеннего семян экстрактом/колхицином и/или иммунодепрессантом, и/или ГИБП и прием ранее назначенных ГКС перорально под контролем врача ревматолога, общего (клинического) и биохимического общетерапевтического анализов крови на время проведения специфической противотуберкулезной химиотерапии пациентам с туберкулезной инфекцией без очага	С
34	Выполнено определение антител классов А, М, G (IgA, IgM, IgG) к хламидии птичьей (<i>Chlamydia psittaci</i>) в крови; определение антител класса М (IgM) к хламидии трахоматис (<i>Chlamydia trachomatis</i>) в крови; определение антител класса G (IgG) к хламидии трахоматис (<i>Chlamydia trachomatis</i>) в крови; определение антител классов М, G (IgM, IgG) к микоплазме пневмонии (<i>Mycoplasma pneumoniae</i>) в крови, всем пациентам	С
35	Выполнено проведение этиотропной терапии при выявлении антител классов А и М в диагностическом титре, а также антител класса G в высоком титре к микоплазме пневмонии (<i>Mycoplasma pneumoniae</i>), к хламидии трахоматис (<i>Chlamydia trachomatis</i>), к хламидии птичьей (<i>C. psittaci</i>) пациентам, получающим Безвременника осеннего семян экстракт/колхицин и/или ГИБП, и/или иммунодепрессант в сочетании (или без) с ГКС	С
36	Выполнено определение антител к сальмонелле кишечной (<i>Salmonella enterica</i>) в крови; определение антител классов М, G (IgM, IgG) к иерсинии псевдотуберкулеза (<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>) в крови	С
37	Выполнено проведение этиотропной терапии при выявлении антител классов А и М в диагностическом титре, а также антител класса G в высоком титре к иерсинии псевдотуберкулеза (<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>), к сероварам иерсинии энтероколитика (<i>Yersinia enterocolitica</i>), к сальмонелле кишечной (<i>Salmonella enterica</i>) в крови	С
38	Выполнено определение ДНК вирусов Эпштейна-Барр (<i>Epstein-Barr virus</i>), цитомегаловируса (<i>Cytomegalovirus</i>), вируса простого герпеса 1 и 2 типов (<i>Herpes simplex virus types 1, 2</i>) методом ПЦР в периферической крови (количественное исследование), слюне и моче пациентам, получающим Безвременника осеннего семян экстракт/колхицин и/или ГИБП, и/или иммунодепрессант в сочетании (или без) с ГКС с клиническими проявлениями инфекции семейства герпесвирусов	С
39	Рекомендуется определение антител классов М, G (IgM, IgG) к цитомегаловирусу (<i>Cytomegalovirus</i>) в крови всем пациентам, получающим Безвременника осеннего семян экстракт/колхицин и/или	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
	ГИБП, и/или иммунодепрессант в сочетании (или без) с ГКС с клиническими проявлениями инфекции семейства герпесвирусов	
40	Рекомендуется определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу Эпштейна-Барра (<i>Epstein-Barr virus</i>) в крови всем пациентам, получающим Безвременника осеннего семян экстракт/колхицин и/или ГИБП, и/или иммунодепрессант в сочетании (или без) с ГКС с клиническими проявлениями инфекции семейства герпесвирусов	С
41	Рекомендуется определение антител к капсидному антигену (VCA) вируса Эпштейна-Барр (<i>Epstein-Barr virus</i>) в крови всем пациентам, получающим Безвременника осеннего семян экстракт/колхицин и/или ГИБП, и/или иммунодепрессант в сочетании (или без) с ГКС с клиническими проявлениями инфекции семейства герпесвирусов	С
42	Рекомендуется определение антител класса G (IgG) к ранним белкам (ЕА) вируса Эпштейна-Барр (<i>Epstein-Barr virus</i>) в крови всем пациентам, получающим Безвременника осеннего семян экстракт/колхицин и/или ГИБП, и/или иммунодепрессант в сочетании (или без) с ГКС с клиническими проявлениями инфекции семейства герпесвирусов	С
43	Рекомендуется определение антител к вирусу простого герпеса (<i>Herpes simplex</i>) в крови с целью всем пациентам, получающим Безвременника осеннего семян экстракт/колхицин и/или ГИБП, и/или иммунодепрессант в сочетании (или без) с ГКС с клиническими проявлениями инфекции семейства герпесвирусов	С
44	получающим Безвременника осеннего семян экстракт/колхицин и/или ГИБП, и/или иммунодепрессант в сочетании (или без) с ГКС с клиническими проявлениями инфекции семейства герпесвирусов	
45	Выполнено назначение ацикловира в дозе 200 мг в сутки перорально в 5 приемов (не более 1000 мг/сутки) детям в возрасте старше 2 лет или в дозе 5-10 мг/кг/введение внутривенно каждые 8 часов при развитии локальной герпетической инфекции	С
46	Выполнено назначение ацикловира в дозе 10 мг/кг/введение внутривенно каждые 8 часов у детей в возрасте <1 года; в дозе 500 мг/м ² внутривенно каждые 8 часов у детей в возрасте ≥1 года при развитии <i>Herpes zoster</i>	С
47	Выполнено назначение ганцикловира 6 мг/кг/введение внутривенно каждые 12 часов в течение 14-21 дня при развитии цитомегаловирусной инфекции или ганцикловира (JO5AB) в дозе 10 мг/кг/введение внутривенно каждые 12 часов при развитии Эпштейна-Барр вирусной инфекции	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
48	Выполнена отмена Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина и/или иммунодепрессанта, и/или ГИБП при развитии инфекции, вызванной герпес-вирусами	С
49	Выполнено назначение Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина и/или иммунодепрессанта, и/или ГИБП не раньше, чем через 1 неделю после окончания противовирусной терапии	С
50	Выполнена ЭхоКГ	В
51	Выполнена регистрация ЭКГ	С
52	Выполнено холтеровское мониторирование сердечного ритма пациентам с аритмиями	С
53	Выполнено суточное мониторирование артериального давления пациентам с артериальной гипертензией	С
54	Выполнено комплексное УЗИ внутренних органов	С
55	Выполнена ЭГДС с биопсией желудка/12-перстной кишки с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям с определением <i>Helicobacter pylori</i>	С
56	Выполнено назначение препаратов для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при выявлении рефлюксной болезни и/или воспалительной гастропатии, эрозивных и/или язвенных процессов в пищеводе и/или желудке, и/или 12-перстной кишки по данным ЭГДС	С
57	Выполнено назначение эрадикационной терапии при выявлении <i>Helicobacter pylori</i>	С
58	Выполнена отмена Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина и/или иммунодепрессанта, и/или ГИБП на время проведения эрадикационной терапии	С
59	Выполнена колоноскопия с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) и патологоанатомическим исследованием биопсийного (операционного) препарата пациентам с нетипичной для ССЛ кишечной симптоматикой (затяжная диарея, боли в животе, примесь крови и гноя в кале)/при длительности заболевания более 5 лет/при наличии протеинурии >500 мг в сутки	С
60	Выполнено проведение рентгенографии/КТ суставов с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям пациентам с активным хроническим артритом	С
61	Выполнена КТ органов грудной клетки всем пациентам	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
62	Выполнено определение антител классов М, G (IgM, IgG) к цитомегаловирусу (<i>Cytomegalovirus</i>) в крови всем пациентам при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным КТ органов грудной клетки	С
63	Выполнено определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу Эпштейна-Барра (<i>Epstein-Barr virus</i>) в крови всем пациентам при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным КТ органов грудной клетки	С
64	Выполнено определение антител к капсидному антигену (VCA) вируса Эпштейна-Барр (<i>Epstein-Barr virus</i>) в крови всем пациентам при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным КТ органов грудной клетки	С
65	Выполнено определение антител класса G (IgG) к ранним белкам (ЕА) вируса Эпштейна-Барр (<i>Epstein-Barr virus</i>) в крови всем пациентам при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным КТ органов грудной клетки	С
66	Выполнено определение антител к вирусу простого герпеса (<i>Herpes simplex</i>) в крови с целью всем пациентам при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным КТ органов грудной клетки	С
67	Выполнено 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 КТ органов грудной клетки	С
68	Выполнено микробиологическое (культуральное) исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости на грибы (дрожжевые и мицелиальные) всем пациентам при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным КТ органов грудной клетки	В
69	Выполнено микробиологическое (культуральное) исследование лаважной жидкости на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы всем пациентам при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным КТ органов грудной клетки	В

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
70	Выполнено определение антител к грибам рода аспергиллы (<i>Aspergillus spp.</i>) в крови всем пациентам при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным КТ органов грудной клетки	В
71	Выполнено определение маннана, галактоманнана в лаважной жидкости и в крови всем пациентам при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным КТ органов грудной клетки	В
72	Выполнено определение ДНК <i>Mycoplasma pneumoniae</i> в бронхоальвеолярной лаважной жидкости методом ПЦР всем пациентам при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным КТ органов грудной клетки	В
73	Выполнено определение ДНК цитомегаловируса (<i>Cytomegalovirus</i>) в мокроте, бронхоальвеолярной лаважной жидкости методом ПЦР всем пациентам при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным КТ органов грудной клетки	С
74	Выполнено определение ДНК <i>Mycobacterium tuberculosis complex</i> (<i>M. tuberculosis, M. bovis, M. bovis BCG</i>) с дифференциацией вида в мокроте, бронхоальвеолярной лаважной жидкости методом ПЦР всем пациентам при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным КТ органов грудной клетки	С
75	Выполнена немедленная отмена Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина и/или иммунодепрессанта, /или ГИБП при подозрении/развитии пневмонии	С
76	Выполнено назначение эмпирической антибактериальной терапии ко-тримоксазолом в комбинации с антибактериальными препаратами системного действия, влияющих на грамположительную, грамотрицательную и анаэробную, в сочетании с противогрибковыми препаратами системного действия до выявления этиологического фактора интерстициальной пневмонии	С
77	Выполнено назначение ГКС внутривенно и ко-тримоксазола в дозе 3,75-5,0 мг/кг/массы тела/введение (по триметоприму) внутривенно каждые 6 часов при развитии пневмоцистной пневмонии	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
78	Выполнено назначение антибактериальных препаратов системного действия, влияющих на грамположительную, грамотрицательную и анаэробную флору, с противогрибковыми препаратами системного действия при развитии очаговой или долевой пневмонии	С
79	Выполнено назначение Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина и/или иммунодепрессанта, и/или ГИБП не раньше, чем через 1 неделю после полного купирования пневмонии по данным лабораторных исследований, контрольной КТ органов грудной клетки с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям и окончания антибактериальной терапии.	С
80	Выполнена МРТ головного мозга с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям пациентам с признаками поражения ЦНС	С
81	Выполнена спинномозговая пункция с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) с микроскопическим исследованием, подсчетом клеток в счетной камере (определение цитоза), исследованием физических свойств спинномозговой жидкости, серологическим исследованием пациентам с симптомами поражения ЦНС	С
82	Выполнена рентгенденситометрия пациентам, получающим или получавших ГКС	С
83	Выполнено назначение бисфосфонатов в сочетании с препаратами кальция и витамином D и его аналогами пациентам с остеопорозом	С
84	Выполнено назначение памидроновой кислоты пациентам <1 года в дозе 0,5 мг/кг в/в каждые 2 месяца, пациентам в возрасте 1-2 лет в дозе 0,25-0,5 мг/кг/сутки в/в в течение 3 дней каждые 3 месяца, пациентам в возрасте 2-3- лет в дозе 0,375-0,75 мг/кг/сут в/в в течение 3 дней каждые 3 месяца, пациентам старше 3 лет в дозе 0,5-1 мг/кг/сут в/в в течение 3-х дней каждые 4 месяца (максимальная доза 60 мг/введение) или алендроновой кислоты в дозе 1-2 мг/кг/нед перорально, пациентам с массой тела <40 кг в дозе 5 мг/сут или 35 мг/нед, пациентам с массой тела >40 кг в дозе 10 мг/сут или 70 мг/нед (максимальная доза 70 мг/нед), или золедроновой кислоты в дозе 0,0125-0,05 мг/кг/введение в/в каждые 6-12 месяцев (максимальная доза 4 мг) или ибандроновой кислоты в дозе 3 мг/введ в/в 1 раз в 3 месяца или в дозе 150 мг перорально 1 раз в месяц	С
85	Выполнена МРТ пораженных суставов с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
86	Выполнена биопсия почки с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) и патологоанатомическим исследованием биопсийного (операционного) препарата пациентам с длительностью заболевания более 5 лет/при наличии протеинурии >500 мг в сутки/ с хронической болезнью почек/признаками почечной недостаточности	С
87	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога первичный	С
88	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-детского стоматолога первичный	С
89	Выполнена прием (осмотр, консультация) врача-нефролога первичный пациентам с поражением почек	С
90	Выполнена прием (осмотр, консультация) врача-нефролога повторный пациентам с поражением почек	С
91	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный с обязательной биомикроскопией глаза	С
92	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-детского кардиолога первичный пациентам с нарушением сердечной деятельности и/или артериальной гипертензией	С
93	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-детского эндокринолога первичный пациентам с эндокринологической патологий	С
94	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-диетолога первичный пациентам с дефицитом массы тела, амиотрофией, остеопенией/остеопорозом, конституциональным ожирением и синдромом Кушинга, стероидным диабетом	С
95	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-травматолога ортопеда первичный пациентам с функциональной недостаточностью суставов, нарушением роста костей в длину, подвывихах, болью в спине	С
96	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный пациентам с неврологической симптоматикой, психотическими реакциями	С
97	Выполнен прием (тестирование, консультация) медицинского психолога первичный всем пациентам старше 1 года и всем родителям вне зависимости от возраста ребенка	С
98	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-физиотерапевта первичный пациентам с функциональной недостаточностью	С
99	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача по ЛФК первичный пациентам с функциональной недостаточностью	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
100	Выполнена программа медицинской реабилитации всем пациентам с функциональной недостаточностью	С
101	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-физиотерапевта повторный пациентам после окончания программы физиотерапевтических процедур в рамках программы медицинской реабилитации	С
102	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача по ЛФК повторный всем пациентам с функциональной недостаточностью после окончания программы медицинской реабилитации	С
103	Выполнена коррекция патогенетической терапии в ревматологическом отделении стационара, инициировавшего патогенетическую терапию, при неэффективности и/или непереносимости Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина и/или иммунодепрессанта, и/или ГИБП	С
104	Выполнена немедленная отмена Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина и/или иммунодепрессанта и/или ГИБП при подозрении на развитие онкологического/онкогематологического/лимфопролиферативного заболевания	С
105	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 Безвременника осеннего семян экстракт/колхицин и/или иммунодепрессант и/или ГИБП, с нетипичным течением болезни	С
106	Выполнена биопсия лимфатического узла (периферического, по показаниям — внутрибрюшного, внутригрудного) с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) с цитологическим исследованием препарата тканей лимфоузла и патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала лимфоузла пациентам, получающим Безвременника осеннего семян экстракт/колхицин и/или иммунодепрессант, и/или ГИБП с нетипичным течением болезни с выраженным увеличением размеров периферических и/или внутригрудных, и/или внутрибрюшных лимфатических узлов	С
107	Выполнена КТ органов грудной полости с внутривенным контрастированием с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям пациентам,	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
	получающим Безвременника осеннего семян экстракт/колхицин и/или иммунодепрессант, и/или ГИБП с нетипичным течением болезни	
108	Выполнена ПЭТ, совмещенная с КТ с туморотропными РФП с контрастированием, при необходимости, ПЭТ всего тела с туморотропными РФП с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям пациентам, получающим Безвременника осеннего семян экстракт/колхицин и/или 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
109	Выполнена скintiграфия полипозиционная костей с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям пациентам, получающим, Безвременника осеннего семян экстракт/колхицин и/или иммунодепрессант, и/или ГИБП, с очагами деструкции в костях, нетипичными для ССЛ	С
110	Выполнена трепанобиопсия костей таза с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) под контролем КТ с патологоанатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов; цитологическим исследованием отпечатков трепанобиоптата костного мозга; иммуноцитохимическим исследованием отпечатков трепанобиоптата костного мозга; иммунофенотипированием гемопоэтических клеток-предшественниц в костном мозге проводится пациентам, получающим Безвременника осеннего семян экстракт/колхицин и/или иммунодепрессант, и/или ГИБП, с нетипичным течением болезни	С
111	Выполнена биопсия кости с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) с патологоанатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала кости пациентам, получающим Безвременника осеннего семян экстракт/колхицин и/или иммунодепрессант, и/или ГИБП, с очагами деструкции в костях, не типичными для ССЛ,	С
112	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача детского онколога первичный пациентам, у которых по результатам обследования заподозрено/выявлено онкологическое/онкогематологическое/лимфопролиферативное заболевание, либо метастатическое поражение	С

Таблица 7. Критерии оценки качества диспансерного наблюдения пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой в амбулаторно-поликлинических условиях

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
1	Выполнено диспансерное наблюдение пациентов с ССЛ, прием (осмотр, консультация) врача-ревматолога первичный с оценкой эффективности и безопасности терапии не реже 1 раза в год после инициации/коррекции терапии	С
2	Выполнено диспансерное наблюдение пациентов с ССЛ, прием (осмотр, консультация) врача-ревматолога повторный с оценкой эффективности и безопасности терапии не реже 1 раза в месяц после инициации/коррекции терапии и не реже одного раза в 3 мес после достижения ремиссии заболевания	С
3	Выполнено проведение вакцинации детей только в период ремиссии заболевания, при ее сохранении не менее 6 месяцев, по индивидуальному графику, исключая живые вакцины	С
4	Выполнено проведение оценки эффективности патогенетической терапии по FMF50, индексу активности аутовоспалительных заболеваний (AIDAI) через 3 месяца после начала терапии и далее каждые 6 месяцев; тяжести заболевания по Международному индексу тяжести (ISSF) ССЛ – 1 раз в 6 месяцев, индекса повреждения (ADDI) – 1 раз в год	С
5	Выполнено немедленное прекращение приема Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина, введение ГИБП и/или инъекций/приема иммунодепрессанта в случае развития аллергической реакции	С
6	Выполнено назначение препаратов с антигистаминным действием и/или ГКС при развитии аллергической реакции на прием Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина и/или введение ГИБП, и/или иммунодепрессанта	
7	Выполнена консультация врача-ревматолога стационара (в том числе дистанционная) при развитии аллергической реакции на прием Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина и/или введение ГИБП, и/или иммунодепрессанта	С
8	Выполнена срочная госпитализация пациента в стационар в случае развития аллергической реакции Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина и/или введение ГИБП, и/или иммунодепрессанта	С
9	Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый не реже 1 р. в 2-4 нед	С
10	Выполнено снижение дозы Безвременника осеннего семян экстракта /колхицина в 2 раза; прекращение инъекций/инфузий ГИБП и/или	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
	инъекций/приема метотрексата, или прием сульфасалазина (в течение 7 дней), при снижении числа тромбоцитов $\leq 150 > 100 \times 10^9/\text{л}$, числа нейтрофилов $< 1,5 \geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$	
11	Выполнено возобновление лечения Безвременника осеннего семян экстрактом/колхицином в той же дозе и/или ГИБП/, и/или иммунодепрессантом после полного восстановления числа тромбоцитов/нейтрофилов	С
12	Выполнена отмена Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина и/или /иммунодепрессанта, и/или ГИБП при снижении абсолютного числа нейтрофилов $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ и/или числа тромбоцитов $< 100 \times 10^9/\text{л}$	С
13	Выполнено назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора филграстима в дозе 5-10 мкг/кг/сутки подкожно в течение 3-5 дней (при необходимости – дольше) при снижении уровня лейкоцитов с абсолютным числом нейтрофилов $\leq 1,0 \times 10^9/\text{л}$	С
14	Выполнено назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора филграстима (ЛО3АА) в дозе 5-10 мкг/кг/сутки подкожно при снижении уровня лейкоцитов с абсолютным числом нейтрофилов $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$	С
15	Выполнено назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора филграстима 5-10 мкг/кг/сутки подкожно в течение 3-5 дней (при необходимости – дольше) в сочетании с антибиотиками широкого спектра действия внутривенно при фебрильной нейтропении (нейтропения, сопровождающаяся лихорадкой) с абсолютным числом нейтрофилов $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$	С
16	Выполнено назначение Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина и/или иммунодепрессанта, и/или ГИБП при нормализации показателей клинического анализа крови	С
17	Выполнена консультация с врачом-ревматологом стационара (в том числе дистанционная) при повторном эпизоде снижения числа нейтрофилов и/или тромбоцитов крови	С
18	Выполнен анализ крови биохимический общетерапевтический не реже 1 раза в 2-4 нед	С
19	Выполнена отмена Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина и/или иммунодепрессанта, и/или ГИБП при повышении уровня АЛТ, АСТ в сыворотке крови $\geq 1,5$ раза выше верхней границы нормы и/или других биохимических показателей выше верхней границы нормы	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
20	Выполнено назначение Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина и/или иммунодепрессанта, и/или ГИБП при нормализации показателя (ей) биохимического анализа крови общетерапевтического	С
21	Выполнена консультация с врачом-ревматологом стационара (в том числе дистанционная) при повторном эпизоде повышения показателя (ей) биохимического анализа крови общетерапевтического	С
22	Выполнена отмена Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина и/или ГИБП, и/или иммунодепрессанта при появлении признаков инфекционного осложнения	С
23	Выполнена консультация с врачом-ревматологом стационара (в том числе дистанционная) при появлении признаков инфекционного осложнения	С
24	Выполнена отмена #Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина и/или ГИБП, и/или иммунодепрессанта при подозрении/развитии пневмонии	С
25	Выполнена госпитализация пациента в стационар при подозрении/развитии пневмонии	С
26	Выполнена отмена Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина и/или иммунодепрессанта, и/или ГИБП при развитии герпетической инфекции	С
27	Выполнено назначение ацикловира в дозе 200 мг в сутки перорально в 5 приемов детям в возрасте старше 2 лет (не более 1000 мг/сутки) при развитии локальной герпетической инфекции	С
28	Выполнено назначение Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина и/или ГИБП, и/или иммунодепрессанта после полного купирования клинических и лабораторных признаков инфекции и окончания противовирусной терапии	С
29	Выполнена госпитализация в стационар при генерализации герпетической инфекции/подозрении на развитие цитомегаловирусной/Эпштейна-Барр вирусной инфекции	С
30	Выполнено определение содержания антител к антигенам ядра клетки и ДНК всем пациентам, получающим ингибиторы ФНО-альфа, не реже 1 раза в 3 мес	С
31	Выполнено определение уровня иммуноглобулинов крови, СРБ в сыворотке крови не реже 1 раза в 3 мес	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
32	Выполнена отмена Безвременника осеннего семян экстракта и/или ГИБП, и/или иммунодепрессанта при снижении уровня иммуноглобулинов крови	С
33	Выполнена консультация с врачом-ревматологом стационара (в том числе дистанционная) при снижении уровня иммуноглобулинов крови	С
34	Выполнена госпитализация в стационар для проведения заместительной терапии иммуноглобулином человека нормальным при снижении уровня иммуноглобулинов крови	С
35	Выполнена отмена ингибитора ФНО-альфа при повышении содержания антител к антигенам ядра клетки и ДНК в сыворотке крови	С
36	Выполнена консультация с врачом-ревматологом стационара (в том числе дистанционная) при повышении содержания антител к антигенам ядра клетки и ДНК	С
37	Выполнена очаговая проба с туберкулином (реакция Манту, с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении) не реже 1 раза в 6 мес	С
38	Выполнен общий (клинической) анализ мочи не реже 1 раза в мес	С
39	Выполнена отмена метотрексата при появлении гематурии	С
40	Выполнена консультация с врачом-ревматологом стационара (в том числе дистанционная) при появлении гематурии	С
41	Выполнена отмена Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина и/или иммунодепрессанта, и/или ГИБП при развитии любых признаков непереносимости	С
42	Выполнена консультация с врачом-ревматологом стационара (в том числе дистанционная) при развитии любых признаков непереносимости Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина и/или иммунодепрессанта, и/или ГИБП	С
43	Выполнена регистрация ЭКГ не реже 1 раз в 3 мес	С
44	Выполнены УЗИ брюшной полости, почек все пациентам не реже 1 раза в 6 мес	С
45	Выполнены ЭхоКГ всем пациентам не реже 1 раз в 6 мес.	С
46	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога первичный в течение 2 недель после выписки из стационара для диагностики острой инфекции ЛОР органов и решения вопроса о лечении	С
47	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога повторный для проведения санации очагов хронической инфекции и лечения острой инфекции ЛОР органов	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
48	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога диспансерный не реже 1 раза в 3 месяца в рамках диспансерного наблюдения для контроля за состоянием ЛОР органов	С
49	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-детского стоматолога первичный в течение 1 мес после выписки из стационара для диагностики острой инфекции ротовой полости и решения вопроса о ее лечении	С
50	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-детского стоматолога повторный пациентам, которым необходима санация очагов хронической инфекции и лечение острой инфекции ротовой полости, для профилактики инфекционных осложнений в условиях противоревматической терапии	С
51	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-детского стоматолога диспансерный всем пациентам, не реже 1 раза в 3 месяца в рамках диспансерного наблюдения для контроля за состоянием ротовой полости, с целью раннего выявления патологии, и ее лечения для профилактики развития инфекционных осложнений в условиях противоревматической терапии	С
52	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-нефролога первичный пациентам с поражением почек для разработки индивидуальной программы терапии на основе рекомендаций врача-нефролога стационара	С
53	Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-нефролога повторный пациентам с поражением почек	
54	Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-нефролога диспансерный в рамках диспансерного наблюдения за пациентами с поражением почек для контроля эффективности индивидуальной программы терапии на основе рекомендаций врача-нефролога стационара	
55	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-детского кардиолога первичный пациентам с нарушением сердечной деятельности и/или артериальной гипертензией для разработки индивидуальной программы кардиотропной и/или гипотензивной терапии на основе рекомендаций врача -детского кардиолога стационара	С
56	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-детского кардиолога диспансерный пациентам с нарушением сердечной деятельности и/или артериальной гипертензией для контроля эффективности индивидуальной программы кардиотропной и/или гипотензивной терапии на основе рекомендаций врача-детского кардиолога стационара	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
57	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный с обязательной биомикроскопией в течение 1 мес после выписки из стационара пациентов патологией органа зрения для разработки индивидуальной программы лечения на основе рекомендаций врача офтальмолога стационара	С
58	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога повторный с обязательной биомикроскопией для контроля эффективности лечения и при необходимости его коррекции.	С
59	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога диспансерный с обязательной биомикроскопией глаза не реже 1 раза в 6 мес	С
60	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-диетолога первичный пациентов с дефицитом массы тела, амиотрофией, остеопенией/остеопорозом, конституциональным ожирением и синдромом Кушинга, стероидным диабетом для разработки индивидуальной программы диетического питания в течение 2 нед после выписки	С
61	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-диетолога повторный для контроля/коррекции индивидуальной программы диетического питания	С
62	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-фтизиатра первичный пациентов с положительными результатами очаговой пробы с туберкулином и/или повышенным и/или очаговыми, инфильтративными изменениями в легких для решения вопроса о проведении химиопрофилактики или противотуберкулезной химиотерапии	С
63	Выполнена консультация с врачом ревматологического отделения у пациента с положительной внутрикожной пробой с туберкулином для решения вопроса о возможности продолжения лечения Безвременника осеннего семян экстрактом/колхицином и/или иммунодепрессантом, и/или ГИБП	С
64	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-фтизиатра первичный пациентов с положительными результатами очаговой пробы с туберкулином и/или очаговыми, инфильтративными изменениями в легких с целью решения вопроса о проведении химиопрофилактики или противотуберкулезной химиотерапии	С
65	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-детского эндокринолога первичный в течение 2 недель после выписки из стационара всем пациентам, с эндокринологической патологией с целью назначения	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
	индивидуальной программы, рекомендованной врачом-детским эндокринологом стационара	
66	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-детского эндокринолога диспансерный пациентов, с эндокринологической патологией с целью контроля/коррекции индивидуальной программы терапии, рекомендованной врачом-детским эндокринологом стационара	С
67	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-травматолога ортопеда первичный пациентов с функциональной недостаточностью, нарушением роста костей в длину, подвывихами, болью в спине в течение 2-х нед после выписки из стационара	С
68	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-травматолога ортопеда диспансерный не реже 1 раза в 3 мес в рамках диспансерного наблюдения для выявления функциональных нарушений и контроля проведения ортопедической коррекции	С
69	Выполнен прием (тестирование, консультация) медицинского психолога первичный в течение 2 нед после выписки из стационара для разработки программы психологической реабилитации для всех детей старше 1 года и всех родителей (вне зависимости от возраста ребенка)	С
70	Выполнен прием (тестирование, консультация) медицинского психолога повторный всех детей старше 1 года и всех родителей (вне зависимости от возраста ребенка) после завершения программы психологической реабилитации для оценки ее эффективности	С
71	Выполнен прием (тестирование, консультация) медицинского психолога диспансерный не реже 1 раза в 3 мес в рамках диспансерного наблюдения для тестирования психологического состояния всех детей старше 1 года и всех родителей (вне зависимости от возраста ребенка)	С
72	Выполнен прием (осмотр консультация) врача-физиотерапевта первичный пациентов с функциональной недостаточностью после выписки из стационара для разработки программы физиотерапевтических процедур в рамках программы медицинской реабилитации в течение 2 нед после выписки из стационара	С
73	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача по ЛФК первичный пациентов с функциональной недостаточностью после выписки из стационара для разработки индивидуальной программы ЛФК в рамках программы медицинской реабилитации в течение 2 нед после выписки из стационара	С
74	Выполнена программа медицинской реабилитации	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
75	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-физиотерапевта повторный для контроля эффективности индивидуальной программы реабилитации	С
76	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача по ЛФК повторный для контроля эффективности индивидуальной программы реабилитации	С
77	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача по ЛФК диспансерный не реже 1 раза в 3 мес в рамках диспансеризации	С
78	Выполнено направление в срочном порядке в ревматологическое отделение стационара, инициировавшего назначение Безвременника осеннего семян экстрактом/колхицином и/или ГИБП, и/или иммунодепрессанта, всех пациентов с установленным диагнозом ССЛ при развитии обострения/осложнений болезни, сопутствующих заболеваний, осложнений/побочных эффектов/стойкой непереносимости Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина и/или иммунодепрессанта, и/или ГИБП для обследования и коррекции терапии на любом этапе лечения	С
79	Выполнено направление на плановую госпитализацию в ревматологическое отделение стационара, инициировавшего терапию Безвременника осеннего семян экстрактом/колхицином и/или иммунодепрессанта, и/или ГИБП, всех пациентов через 3 мес после назначения терапии; через 6 мес после назначения терапии и далее каждые 6 мес для контроля эффективности и безопасности патогенетической терапии	С

Список литературы

1. Арутюнян ВМ, Акопян ГС. Периодическая болезнь (этиопатогенетические и клинические аспекты). Москва: : МИА 2000.
2. Амарян ГГ, Саркисян ТФ, Айрапетян АС. Семейная средиземноморская лихорадка у детей (периодическая болезнь): клинические и генетические аспекты. Методическое пособие. Ереван: 2012.
3. Fedorov ES, Salugina SO, Kuzmina NN. Familial Mediterranean fever (a periodic disease): The present-day view of the problem. *Mod Rheumatol J*. 15 март 2013 г.;0(1):24.
4. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial Mediterranean Fever in the World. *Arthritis Rheum*. 15 октябрь 2009 г.;61(10):1447–53.
5. Gattorno M, редактор. Familial Mediterranean Fever [Интернет]. Cham: Springer International Publishing; 2015 [цитируется по 2 октябрь 2022 г.]. (Rare Diseases of the Immune System; т. 3). Доступно на: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-14615-7>
6. Ben-Zvi I, Herskovizh C, Kukuq O, Kassel Y, Grossman C, Livneh A. Familial Mediterranean fever without *MEFV* mutations: a case–control study. *Orphanet J Rare Dis*. декабрь 2015 г.;10(1):34.
7. Marek-Yagel D, Berkun Y, Padeh S, Abu A, Reznik-Wolf H, Livneh A, и др. Clinical disease among patients heterozygous for familial mediterranean fever. *Arthritis Rheum*. июнь 2009 г.;60(6):1862–6.
8. Hentgen V, Grateau G, Kone-Paut I, Livneh A, Padeh S, Rozenbaum M, и др. Evidence-based recommendations for the practical management of Familial Mediterranean Fever. *Semin Arthritis Rheum*. декабрь 2013 г.;43(3):387–91.
9. The International FMF Consortium. Ancient Missense Mutations in a New Member of the RoRet Gene Family Are Likely to Cause Familial Mediterranean Fever. *Cell*. август 1997 г.;90(4):797–807.
10. Fedorov ES, Salugina SO. Familial Mediterranean fever (periodic disease): history or a real problem. *Mod Rheumatol J*. 16 сентябрь 2018 г.;12(3):61–9.
11. Hashkes PJ, Laxer RM, Simon A, редакторы. Textbook of Autoinflammation [Интернет]. Cham: Springer International Publishing; 2019 [цитируется по 2 октябрь 2022 г.]. Доступно на: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-98605-0>
12. Touitou I, Sarkisian T, Medlej-Hashim M, Tunca M, Livneh A, Cattani D, и др. Country as the primary risk factor for renal amyloidosis in familial mediterranean fever. *Arthritis Rheum*. май 2007 г.;56(5):1706–12.
13. Federici S, Vanoni F, Ben-Chetrit E, Cantarini L, Frenkel J, Goldbach-Mansky R, и др. An International Delphi Survey for the Definition of New Classification Criteria for Familial Mediterranean Fever, Mevalonate Kinase Deficiency, TNF Receptor–associated Periodic Fever Syndromes, and Cryopyrin-associated Periodic Syndrome. *J Rheumatol*. апрель 2019 г.;46(4):429–36.
14. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever. *Am J Med*. август 1967 г.;43(2):227–53.
15. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1997;40:1879–85. doi:10.1002/1529-0131(199710)40:10<1879::AID-ART23>3.0.CO;2-M.
16. Yalçinkaya F, Özen S, Özçakar ZB, Aktay N, Çakar N, Düzova A, и др. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology*. апрель 2009 г.;48(4):395–8.

17. Gattorno M, Hofer M, Federici S, Vanoni F, Bovis F, Aksentijevich I, и др. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Ann Rheum Dis.* август 2019 г.;78(8):1025–32.
18. Federici S, Sormani MP, Ozen S, Lachmann HJ, Amaryan G, Woo P, и др. Evidence-based provisional clinical classification criteria for autoinflammatory periodic fevers. *Ann Rheum Dis.* май 2015 г.;74(5):799–805.
19. Özçakar ZB, Çakar N, Uncu N, Çelikel BA, Yalçınkaya F. Familial Mediterranean fever-associated diseases in children. *QJM.* 30 декабрь 2016 г.;hcw230.
20. Demir S, Sag E, Dedeoglu F, Ozen S. Vasculitis in Systemic Autoinflammatory Diseases. *Front Pediatr.* 3 декабрь 2018 г.;6:377.
21. Yildiz M, Adrovic A, Tasdemir E, Baba-zada K, Aydin M, Koker O, и др. Evaluation of co-existing diseases in children with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int.* январь 2020 г.;40(1):57–64.
22. Balci-Peynircioğlu B, Kaya-Akça Ü, Arıcı ZS, Avcı E, Akkaya-Ulum ZY, Karadağ Ö, и др. Comorbidities in familial Mediterranean fever: analysis of 2000 genetically confirmed patients. *Rheumatology.* 1 июнь 2020 г.;59(6):1372–80.
23. Sönmez HE, Batu ED, Demir S, et al. Comparison of patients with familial Mediterranean fever accompanied with sacroiliitis and patients with juvenile spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2017;35 Suppl 108:124–7.
24. Ozer E, Seker D, Taner E, et al. The frequency of juvenile spondyloarthropathies in childhood familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol* 2018;36:141–5.
25. Рамеев ВВ, Симонян АХ, Саркисова ИА, et al. Амилоидоз и наследственные периодические аутовоспалительные заболевания. *Клиницист* 2008;3.<https://www.elibrary.ru/item.asp?id=14310188> (accessed 28 May 2021).
26. Vinceneux P, Pouchot J. De la maladie périodique à l'amylose. *Presse Médicale.* июль 2005 г.;34(13):958–66.
27. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter* 2013;3:1–150.
28. Lidar M, Yaqubov M, Zaks N, et al. The prodrome: a prominent yet overlooked pre-attack manifestation of familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 2006;33:1089–92.
29. Yenokyan G, Armenian HK. Triggers for Attacks in Familial Mediterranean Fever: Application of the Case-Crossover Design. *Am J Epidemiol.* 15 май 2012 г.;175(10):1054–61.
30. Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, et al. *Textbook of pediatric rheumatology.* 8th ed. Philadelphia: : Elsevier, Inc 2020.
31. Кузьмина НН, Салугина СО, Федоров ЕС. Аутовоспалительные заболевания и синдромы у детей. Москва: : ИМА-ПРЕСС 2012.
32. Sari I, Birlik M, Kasifoglu T Familial Mediterranean fever: An update review. 2014;1:21-33.
33. Alghamdi M. Familial Mediterranean fever, review of the literature. *Clin Rheumatol.* август 2017 г.;36(8):1707–13.
34. Ozdogan H, Ugurlu S. Familial Mediterranean Fever. *Presse Médicale.* февраль 2019 г.;48(1):e61–76.
35. Alsarah A, Alsara O, Laird-Fick HS. Cardiac manifestations of Familial Mediterranean fever. *Avicenna J Med.* октябрь 2017 г.;07(04):158–63.
36. Salah S, Hegazy R, Ammar R, Sheba H, AbdelRahman L. *MEFV* gene mutations and cardiac phenotype in children with familial Mediterranean fever: a cohort study. *Pediatr Rheumatol.* декабрь 2014 г.;12(1):5.

37. Gurkan OE, Dalgic B. Gastrointestinal Mucosal Involvement Without Amyloidosis in Children With Familial Mediterranean Fever. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* сентябрь 2013 г.;57(3):319–23.
38. Tutar E, Kutluk G, Bayrak NA, Ataizi Celikel C, Pehlivanoglu E, Ertem D. What is the diagnostic utility of endoscopic scoring systems in children? *Turk J Gastroenterol.* 1 февраль 2009 г.;24(1):22–9.
39. Beşer ÖF, Kasapçopur Ö, Çokuğraş FÇ, Kutlu T, Arsoy N, Erkan T. Association of Inflammatory Bowel Disease With Familial Mediterranean Fever in Turkish Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* май 2013 г.;56(5):498–502.
40. Sağ E, Demir F, Saygın İ, Kalyoncu M, Çakır M. Endoscopic Findings of Children with Familial Mediterranean Fever. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2018 г.;21(4):271.
41. Petrushkin H, Stanford M, Fortune F, Jawad AS. Clinical Review: Familial Mediterranean Fever—An Overview of Pathogenesis, Symptoms, Ocular Manifestations, and Treatment. *Ocul Immunol Inflamm.* 3 июль 2016 г.;24(4):422–30.
42. Баранов АА, Алексеева ЕИ, editors. Ревматические болезни у детей. Москва: : ПедиатрЪ 2016.
43. Adrovic A, Sahin S, Barut K, Kasapçopur O. Familial Mediterranean fever and periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) syndrome: shared features and main differences. *Rheumatol Int.* январь 2019 г.;39(1):29–36.
44. Korkmaz C. Acute phase response in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis.* 1 январь 2002 г.;61(1):79–81.
45. Тепаев РФ. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания у детей. Диагностика и лечение. *Педиатрическая Фармакология* 2010;7:27–31.
46. De Vere-Tyndall A, Macauley D, Ansell BM. Disseminated intravascular coagulation complicating systemic juvenile chronic arthritis ("Still's disease"). *Clin Rheumatol.* декабрь 1983 г.;2(4):415.
47. Ören H, Cingöz I, Duman M, Yılmaz S, Irken G. DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION IN PEDIATRIC PATIENTS: Clinical and Laboratory Features and Prognostic Factors Influencing the Survival. *Pediatr Hematol Oncol.* январь 2005 г.;22(8):679–88.
48. Rajagopal R, Thachil J, Monagle P. Disseminated intravascular coagulation in paediatrics. *Arch Dis Child.* февраль 2017 г.;102(2):187–93.
49. Tayer-Shifman O. E., Ben-Chetrit E. Familial Mediterranean fever and hypercoagulability // *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases.* – 2011. – Т. 3. – №. 1.
50. Salah S. et al. Comparing D-dimer status in children with familial Mediterranean fever during and in between acute attacks // *The Egyptian Rheumatologist.* – 2018. – Т. 40. – №. 2. – С. 107-110.
51. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, Livneh A, Ben-Chetrit E, Giancane G, и др. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis.* апрель 2016 г.;75(4):644–51.
52. Fraisse T. et al. Non-amyloid liver involvement in familial Mediterranean fever: A systematic literature review // *Liver International.* – 2020. – Т. 40. – №. 6. – С. 1269-1277.
53. Celkan T. et al. The anemia of familial Mediterranean fever disease // *Pediatric hematology and oncology.* – 2005. – Т. 22. – №. 8. – С. 657-665.
54. Mohamed R. et al. Carotid intima-media thickness, lipid profile, serum amyloid A and vitamin D status in children with familial Mediterranean fever // *The Egyptian Rheumatologist.* – 2020. – Т. 42. – №. 3. – С. 237-240.

55. Unal F. et al. Liver involvement in children with Familial Mediterranean fever // *Digestive and Liver Disease*. – 2012. – Т. 44. – №. 8. – С. 689-693.
56. Topouzian N. B., Bowie L. J. Familial Mediterranean fever in a fraternal twin: a laboratory evaluation // *Annals of Clinical & Laboratory Science*. – 1991. – Т. 21. – №. 3. – С. 205-215.
57. Uyanik A, Albayrak F, Uyanik MH, Dursun H, Keles M, Cetinkaya R. Antibodies directed to cyclic citrullinated peptides in familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int.* февраль 2010 г.;30(4):467–71.
58. Kholoussi S, Kholoussi N, Zaki ME, El-Bassyouni HT, Elnady H, Morcos B, и др. Immunological Evaluation in Patients with Familial Mediterranean fever. *Open Access Maced J Med Sci.* 9 февраль 2018 г.;6(2):310–3.
59. Karatay S, Yildirim K, Erdal A, Uzkeser H, Erdem FH, Yanmaz V. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies are not associated with familial Mediterranean fever. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 5 март 2010 г.;23(1):21–3.
60. Majeed HA. Familial Mediterranean fever in children: the expanded clinical profile. *QJM.* 1 июнь 1999 г.;92(6):309–18.
61. Kaşifoğlu T, Çalışır C, Cansu DÜ, Korkmaz C. The frequency of sacroiliitis in familial Mediterranean fever and the role of HLA-B27 and *MEFV* mutations in the development of sacroiliitis. *Clin Rheumatol.* январь 2009 г.;28(1):41–6.
62. Периодические лихорадки в практике детского врача / Р. Р. Шияев, Е. Б. Копилова, Е. В. Харитоновна, И. В. Менагаришвили // *Вестник Ивановской медицинской академии*. – 2013. – Т. 18. – № 4. – С. 51-55.
63. Saatçi Ü. et al. Familial Mediterranean fever in children: report of a large series and discussion of the risk and prognostic factors of amyloidosis // *European journal of pediatrics*. – 1997. – Т. 156. – №. 8. – С. 619-623.
64. Said R. et al. Spectrum of renal involvement in familial Mediterranean fever // *Kidney international*. – 1992. – Т. 41. – №. 2. – С. 414-419.
65. Özer S. et al. Simple markers for subclinical inflammation in patients with Familial Mediterranean Fever // *Medical Science Monitor: International medical journal of experimental and clinical research*. – 2015. – Т. 21. – С. 298.
66. Bourguiba R, Savey L, Aouba A, Deshayes S, Fain O, Martin-Silva N, и др. Le syndrome de fièvre prolongée associée aux mutations du gène du récepteur au TNF de type 1 : un diagnostic différentiel de la fièvre méditerranéenne familiale à ne pas méconnaître chez les patients d'origine méditerranéenne. *Rev Médecine Interne.* июль 2021 г.;42(7):459–64.
67. Sag E, Bilginer Y, Ozen S. Autoinflammatory Diseases with Periodic Fevers. *Curr Rheumatol Rep.* июль 2017 г.;19(7):41.
68. Soon GS, Laxer RM. Approach to recurrent fever in childhood. *Can Fam Physician Med Fam Can* 2017;63:756–62.
69. Yüksel S, Ekim M, Özçakar ZB, Yalçınkaya F, Acar B, Öztuna D, и др. The value of procalcitonin measurements in children with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int.* ноябрь 2012 г.;32(11):3443–7.
70. Щербина АЮ. Первичные иммунодефициты -реалии XXI века. *Вопросы Гематологиионкологии И Иммунопатологии В Педиатрии.* 2016;15:8-9–9. doi:10.24287/1726-1708-2016-15-1-8-9.
71. Selmi C, Gershwin ME. Diagnosis and classification of reactive arthritis. *Autoimmun Rev.* апрель 2014 г.;13(4–5):546–9.

72. Steffen, Hirsch. Diagnostik der Lyme-Borreliose. *Ther Umsch.* 1 ноябрь 2005 г.;62(11):737–44.
73. Sood SK. Lyme Disease in Children. *Infect Dis Clin North Am.* июнь 2015 г.;29(2):281–94.
74. for the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO), Giancane G, Swart JF, Castagnola E, Groll AH, Horneff G, и др. Opportunistic infections in immunosuppressed patients with juvenile idiopathic arthritis: analysis by the Pharmachild Safety Adjudication Committee. *Arthritis Res Ther.* декабрь 2020 г.;22(1):71.
75. McAuley JB. Toxoplasmosis in Children. *Pediatr Infect Dis J.* февраль 2008 г.;27(2):161–2.
76. Cascio A., Colomba C. Childhood Mediterranean visceral leishmaniasis // *Le Infezioni in Medicina.* – 2003. – Т. 11. – №. 1. – С. 5-10.
77. Howell MD, Davis AM. Management of Sepsis and Septic Shock. 2017 г.;2.
78. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, Flori HR, Inwald DP, и др. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Intensive Care Med.* февраль 2020 г.;46(S1):10–67.
79. Demirbaş F, Çaltepe G, Comba A, Abbasgulyev H, Uyar NY, Kalaycı AG. Fecal calprotectin in children with familial Mediterranean fever in the attack-free period. *Pediatr Int.* ноябрь 2019 г.;61(11):1140–5.
80. Asan G, Derin ME, Doğan HO, Bayram M, Şahin M, Şahin A. Can Calprotectin Show Subclinical Inflammation in Familial Mediterranean Fever Patients? *J Korean Med Sci.* 2020 г.;35(10):e63.
81. Hudgins K. Porphyria: A Rare, Complicated, and Misdiagnosed Disease. *Crit Care Nurs Q.* апрель 2019 г.;42(2):192–7.
82. Baresic M, Karanovic B, Coen Herak D, et al. Misleading symptoms of hereditary angioedema type II mimicking familial mediterranean fever. *Acta Reumatol Port* 2020;45:143–6.
83. Kazandjieva J, Christoff G. Angioedema as a systemic disease. *Clin Dermatol.* ноябрь 2019 г.;37(6):636–43.
84. Ziegeler K, Eshed I, Diekhoff T, Hermann KG. Imaging of Joints and Bones in Autoinflammation. *J Clin Med.* 17 декабрь 2020 г.;9(12):4074.
85. Ishak GE, Houry NJ, Birjawi GA, El-Zein YR, Naffaa LN, Haddad MC. Imaging findings of familial Mediterranean fever. *Clin Imaging.* май 2006 г.;30(3):153–9.
86. Aharoni D, Hiller N, Hadas-Halpern I. Familial Mediterranean fever: abdominal imaging findings in 139 patients and review of the literature. *Abdom Imaging.* март 2000 г.;25(3):297–300.
87. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, Griffiths A, Levine A, Escher JC, и др. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn’s disease. *J Crohns Colitis.* 1 октябрь 2014 г.;8(10):1179–207.
88. Canpolat M, Gumus H, Gunduz Z, Dusunsel R, Kumandas S, Bayram A, и др. Neurological Manifestations in Familial Mediterranean Fever: Results of 22 Children from a Reference Center in Kayseri, an Urban Area in Central Anatolia, Turkey. *Neuropediatrics.* 22 сентябрь 2016 г.;48(02):079–85.
89. Zucker EJ, Lee EY, Restrepo R, Eisenberg RL. Hip Disorders in Children. *Am J Roentgenol.* декабрь 2013 г.;201(6):W776–96.
90. Olmedilla G, Undaondo C, Vasquez W, Rodriguez N. Metastatic Malignant Peritoneal Mesothelioma Mimicking an Autoinflammatory Syndrome in a 12-Year-Old Boy. *Pediatr Dev Pathol.* сентябрь 2021 г.;24(5):478–83.

91. Fonseca MB, Gomes FHR, Valera ET, Pileggi GS, Gonfiantini PB, Gonfiantini MB, и др. Signs and symptoms of rheumatic diseases as first manifestation of pediatric cancer: diagnosis and prognosis implications. *Rev Bras Reumatol Engl Ed.* июль 2017 г.;57(4):330–7.
92. 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. – №. 4. – С. 148-157.
93. Li Q. et al. Quantifying the contribution of 18F-FDG PET to the diagnostic assessment of pediatric patients with fever of unknown origin: a systematic review and meta-analysis // *Pediatric Radiology.* – 2022. – С. 1-12.
94. Tantawy A. A. G., Ebeid F. S. E., k El Sherif N. H. Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome Complicating Therapy of Hodgkin Disease in A Child with Familial Mediterranean Fever: A Case Report // *American Journal of Cancer Case Reports.* – 2013. – Т. 1. – №. 1. – С. 8-15.
95. Erbis G, Schmidt K, Hansmann S, Sergiichuk T, Michler C, Kuemmerle-Deschner JB, и др. Living with autoinflammatory diseases: identifying unmet needs of children, adolescents and adults. *Pediatr Rheumatol.* декабрь 2018 г.;16(1):81.
96. Yokota S, Itoh Y, Morio T, Sumitomo N, Daimaru K, Minota S. Macrophage Activation Syndrome in Patients with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis under Treatment with Tocilizumab. *J Rheumatol.* апрель 2015 г.;42(4):712–22.
97. Rossi-Semerano L, Hermeziu B, Fabre M, Koné-Paut I. Macrophage activation syndrome revealing familial Mediterranean fever. *Arthritis Care Res.* май 2011 г.;63(5):780–3.
98. Ravelli A, Davi S, Minoia F, Martini A, Cron RQ. Macrophage Activation Syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am.* октябрь 2015 г.;29(5):927–41.
99. Rigante D, Emmi G, Fastiggi M, Silvestri E, Cantarini L. Macrophage activation syndrome in the course of monogenic autoinflammatory disorders. *Clin Rheumatol.* август 2015 г.;34(8):1333–9.
100. Valade S, Mariotte E, Azoulay E. Coagulation Disorders in Hemophagocytic Lymphohistiocytosis/Macrophage Activation Syndrome. *Crit Care Clin.* апрель 2020 г.;36(2):415–26.
101. 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.
102. Limper M, de Kruif MD, Duits AJ, Brandjes DPM, van Gorp ECM. The diagnostic role of Procalcitonin and other biomarkers in discriminating infectious from non-infectious fever. *J Infect.* июнь 2010 г.;60(6):409–16.
103. Cantini F, Nannini C, Niccoli L, Iannone F, Delogu G, Garlaschi G, и др. Guidance for the management of patients with latent tuberculosis infection requiring biologic therapy in rheumatology and dermatology clinical practice. *Autoimmun Rev.* июнь 2015 г.;14(6):503–9.
104. Handa R, Upadhyaya S, Kapoor S, Jois R, Pandey BD, Bhatnagar AK, и др. Tuberculosis and biologics in rheumatology: A special situation. *Int J Rheum Dis.* октябрь 2017 г.;20(10):1313–25.
105. 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.
106. Eroglu-Ertugrul NG, Yalcin E, Oguz B, Ocal T, Kuskonmaz B, Emiralioglu N, и др. The value of flexible bronchoscopy in pulmonary infections of immunosuppressed children. *Clin Respir J.* февраль 2020 г.;14(2):78–84.
107. Gonski K, Cohn R, Widger J, McMullan B. Utility of bronchoscopy in immunocompromised paediatric patients: Systematic review. *Paediatr Respir Rev.* апрель 2020 г.;34:24–34.

108. Özkoç S, Bayram DeliBaş S. Investigation of Pneumocystis jirovecii Pneumonia and Colonization in Iatrogenically Immunosuppressed and Immunocompetent Patients. Mikrobiyol Bul. 24 апрель 2015 г.;49(2):221–30.
109. Lachant DJ, Croft DP, McGrane Minton H, Hardy DJ, Prasad P, Kottmann RM. The clinical impact of pneumocystis and viral PCR testing on bronchoalveolar lavage in immunosuppressed patients. Respir Med. декабрь 2018 г.;145:35–40.
110. 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.
111. Tragiannidis A, Kyriakidis I, Zündorf I, Groll AH. Invasive fungal infections in pediatric patients treated with tumor necrosis alpha (TNF- α) inhibitors. Mycoses. апрель 2017 г.;60(4):222–9.
112. García-Basteiro AL, DiNardo A, Saavedra B, Silva DR, Palmero D, Gegia M, и др. Point of care diagnostics for tuberculosis. Pulmonology. март 2018 г.;24(2):73–85.
113. Kışla Ekinçi RM, Balçı S, Bisgin A, Cetin F, Turgor G. The contribution of diet preference to the disease course in children with familial Mediterranean fever: a cross-sectional study. Reumatologia/Rheumatology. 2020 г.;58(2):81–6.
114. Kazem Y, Zarouk WA, Hamed K, et al. The Effect of Anti-inflammatory Diet and Vitamin D Supplementation on the Amelioration of the Clinical Status and Cognitive functions of Familial Mediterranean Fever Patients. Kobe J Med Sci 2021;66:E159–65.
115. Stucki G, Kroeling P. Physical therapy and rehabilitation in the management of rheumatic disorders. Best Pract Res Clin Rheumatol. декабрь 2000 г.;14(4):751–71.
116. Luttosch F, Baerwald C. Rehabilitation in der Rheumatologie. Internist. октябрь 2010 г.;51(10):1239–45.
117. Sherman JM, Sood SK. Current challenges in the diagnosis and management of fever. Curr Opin Pediatr. июнь 2012 г.;24(3):400–6.
118. ter Haar N, Lachmann H, Özen S, Woo P, Uziel Y, Modesto C, и др. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. Ann Rheum Dis. май 2013 г.;72(5):678–85.
119. 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. декабрь 2010 г.;8(1):7.
120. Litalien C., Jacqz-Aigrain E. Risks and benefits of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in children //Paediatric drugs. – 2001. – Т. 3. – №. 11. – С. 817-858.
121. Hollingworth P. The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in paediatric rheumatic diseases //Rheumatology. – 1993. – Т. 32. – №. 1. – С. 73-77.
122. 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.
123. 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.
124. Ozen S, Bilginer Y. A clinical guide to autoinflammatory diseases: familial Mediterranean fever and next-of-kin. Nat Rev Rheumatol. март 2014 г.;10(3):135–47.
125. Çakan M., Karadag S. G., Ayaz N. A. Corticosteroid-resistant anakinra-responsive protracted febrile myalgia syndrome as the first manifestation of familial Mediterranean fever //Northern Clinics of İstanbul. – 2020. – Т. 7. – №. 1. – С. 78.

126. Özkaya O. et al. Cerebral vasculitis in a child with Henoch–Schönlein purpura and familial Mediterranean fever //Clinical rheumatology. – 2007. – Т. 26. – №. 10. – С. 1729-1732.
127. Bakkaloğlu S. A. et al. Polyarteritis nodosa in a case of familial Mediterranean fever //Pediatric Nephrology. – 2004. – Т. 19. – №. 5. – С. 536-538.
128. Öztürk K., Çakan M. Protracted febrile myalgia syndrome as the first manifestation of familial Mediterranean fever in children: case-based review //Rheumatology International. – 2021. – Т. 41. – №. 1. – С. 213-218.
129. Ozturk MA, Kanbay M, Kasapoglu B, et al. Therapeutic approach to familial Mediterranean fever: a review update. Clin Exp Rheumatol 2011;29:S77-86.
130. Pankow A, Feist E, Baumann U, Kirschstein M, Burmester GR, Wagner AD. Was ist gesichert in der Therapie von autoinflammatorischen Fiebererkrankungen? Internist. декабрь 2021 г.;62(12):1280–9.
131. Sarikaya S., ÖZDOLAP Ş., MARAŞLI E. Spondylitis and arthritis in familial Mediterranean fever //Archives of Rheumatology. – 2012. – Т. 27. – №. 4. – С. 241-247.
132. Kallinich T, Haffner D, Niehues T, Huss K, Lainka E, Neudorf U, и др. Colchicine Use in Children and Adolescents With Familial Mediterranean Fever: Literature Review and Consensus Statement. Pediatrics. 1 февраль 2007 г.;119(2):e474–83.
133. Demirkaya E, Erer B, Ozen S, Ben-Chetrit E. Efficacy and safety of treatments in Familial Mediterranean fever: a systematic review. Rheumatol Int. март 2016 г.;36(3):325–31.
134. Padeh S, Gerstein M, Berkun Y. Colchicine is a Safe Drug in Children with Familial Mediterranean Fever. J Pediatr. декабрь 2012 г.;161(6):1142–6.
135. Ozen S, Kone-Paut I, Gül A. Colchicine resistance and intolerance in familial mediterranean fever: Definition, causes, and alternative treatments. Semin Arthritis Rheum. август 2017 г.;47(1):115–20.
136. Tufan A, Lachmann HJ. Familial Mediterranean fever, from pathogenesis to treatment: a contemporary review. Turk J Med Sci. 3 ноябрь 2020 г.;50(7):1591–610.
137. Kuemmerle-Deschner JB, Gautam R, George AT, Raza S, Lomax KG, Hur P. A systematic literature review of efficacy, effectiveness and safety of biologic therapies for treatment of familial Mediterranean fever. Rheumatology. 1 октябрь 2020 г.;59(10):2711–24.
138. Hentgen V, Vinit C, Fayand A, Georgin-Lavialle S. The Use of Interleukine-1 Inhibitors in Familial Mediterranean Fever Patients: A Narrative Review. Front Immunol. 28 май 2020 г.;11:971.
139. Mercan R, Turan A, Bitik B, Tufan A, Haznedaroglu S, Goker B. Rapid resolution of protracted febrile myalgia syndrome with anakinra: Report of two cases. Mod Rheumatol. 3 май 2016 г.;26(3):458–9.
140. Ruperto N, Murray KJ, Gerloni V, Wulfraat N, Feitosa De Oliveira SK, Falcini F, и др. 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. июль 2004 г.;50(7):2191–201.
141. Bakkaloglu SA, Aksu T, Goker B, Unlusoy A, Peru H, Fidan K, и др. Sulphasalazine treatment in protracted familial Mediterranean fever arthritis. Eur J Pediatr. август 2009 г.;168(8):1017–9.
142. Kaçmaz H. et al. Sacroiliitis in children and adolescents with familial Mediterranean fever //Advances in Rheumatology. – 2021. – Т. 61.
143. Langevitz P. et al. Seronegative spondyloarthropathy in familial Mediterranean fever //Seminars in arthritis and rheumatism. – WB Saunders, 1997. – Т. 27. – №. 2. – С. 67-72.

144. B Aydin F. et al. Sacroiliitis in children with familial Mediterranean fever //JCR: Journal of Clinical Rheumatology. – 2019. – Т. 25. – №. 2. – С. 69-73.
145. Yucel I. K. et al. Economic impact of juvenile idiopathic arthritis and familial Mediterranean fever //Rheumatology international. – 2012. – Т. 32. – №. 7. – С. 1955-1962.
146. Alexeeva E., Kozlova A., Valiyeva S., Bzarova T., Chomakhidze A., Isaeva K. NEW OPPORTUNITIES IN TREATMENT OF JUVENILE ANKYLOSING SPONDYLOARTHRITIS. Current Pediatrics. 2010;9(2):23-31.
147. On behalf of the Rheumatology Italian Study Group, Ferrara G, Mastrangelo G, Barone P, La Torre F, Martino S, и др. Methotrexate in juvenile idiopathic arthritis: advice and recommendations from the MARAJIA expert consensus meeting. Pediatr Rheumatol. декабрь 2018 г.;16(1):46.
148. Woo P, Southwood TR, Prieur AM, Doré CJ, Grainger J, David J, и др. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. Arthritis Rheum. август 2000 г.;43(8):1849–57.
149. Ozgocmen S, Akgul O. Anti-TNF agents in familial Mediterranean fever: report of three cases and review of the literature. Mod Rheumatol. декабрь 2011 г.;21(6):684–90.
150. Gutierrez-Suarez R., Burgos-Vargas R. The use of methotrexate in children with rheumatic diseases //Clinical and Experimental Rheumatology-Incl Supplements. – 2010. – Т. 28. – №. 5. – С. S122.
151. Hunt PG, Rose CD, McIlvain-Simpson G, et al. The effects of daily intake of folic acid on the efficacy of methotrexate therapy in children with juvenile rheumatoid arthritis. A controlled study. J Rheumatol 1997;24:2230–2.
152. Colak S, Tekgoz E, Cinar M, Yilmaz S. The assessment of tocilizumab therapy on recurrent attacks of patients with familial Mediterranean fever: A retrospective study of 15 patients. Mod Rheumatol. 2 январь 2021 г.;31(1):223–5.
153. Inui K, Sawa N, Suwabe T, Mizuno H, Yamanouchi M, Hiramatsu R, и др. Long term administration of tocilizumab improves renal amyloid A (AA) amyloidosis deposition in Familial Mediterranean fever. Mod Rheumatol Case Rep. 2 июль 2020 г.;4(2):310–1.
154. Grevich S, Sheno S. Update on the management of systemic juvenile idiopathic arthritis and role of IL-1 and IL-6 inhibition. Adolesc Health Med Ther. ноябрь 2017 г.;Volume 8:125–35.
155. Mitchell E, Jones G. Subcutaneous tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis. Expert Rev Clin Immunol. февраль 2016 г.;12(2):103–14.
156. Koga T. et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Trial On The Efficacy and Safety of Tocilizumab in Patients With Colchicine-Resistant or-Intolerant Familial Mediterranean Fever. – 2021.
157. Mulders-Manders C. M. et al. Systemic autoinflammatory diseases and Fever Syndromes. – 2020. – С. 135.
158. Brunner HI, Ruperto N, Tzaribachev N, Horneff G, Chasnyk VG, Panaviene V, и др. Subcutaneous golimumab for children with active polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results of a multicentre, double-blind, randomised-withdrawal trial. Ann Rheum Dis. январь 2018 г.;77(1):21–9.
159. Cherqaoui B. et al. Boundaries between familial Mediterranean fever and juvenile spondyloarthritis: Analysis of three French retrospective cohorts //Joint Bone Spine. – 2018. – Т. 85. – №. 6. – С. 733-739.
160. Akgul O. et al. Efficacy and safety of biologic treatments in Familial Mediterranean Fever //The American Journal of the Medical Sciences. – 2013. – Т. 346. – №. 2. – С. 137-141.

161. Avar-Aydin P. O. et al. Ocular inflammatory diseases in children with familial Mediterranean fever: a true association or a coincidence? //International Ophthalmology. – 2022. – Т. 42. – №. 4. – С. 1249-1257.
162. Scott C., Slamang W. Biologics in childhood rheumatic disorders //Current Allergy & Clinical Immunology. – 2018. – Т. 31. – №. 4. – С. 206-211.
163. Cabrera N. et al. Safety of biological agents in paediatric rheumatic diseases: a real-life multicenter retrospective study using the JIRcohort database //Joint Bone Spine. – 2019. – Т. 86. – №. 3. – С. 343-350.
164. Paç Kısaarslan A. et al. Evaluation of familial Mediterranean fever patients concomitant with juvenile spondyloarthritis //Modern rheumatology. – 2021. – Т. 31. – №. 3. – С. 718-724.
165. ter Haar NM, van Delft ALJ, Annink KV, van Stel H, Al-Mayouf SM, Amaryan G, и др. In silico validation of the Autoinflammatory Disease Damage Index. Ann Rheum Dis. ноябрь 2018 г.;77(11):1599–605.
166. Pras E, Livneh A, Balow JE, Pras E, Kastner DL, Pras M, и др. Clinical differences between North African and Iraqi Jews with familial Mediterranean fever. Am J Med Genet. 13 январь 1998 г.;75(2):216–9.
167. Babaoglu H, Armagan B, Bodakci E, et al. Factors associated with damage in patients with familial Mediterranean fever. Clin Exp Rheumatol 2020;38 Suppl 127:42–8.
168. Henter JL. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation. Blood. 18 сентябрь 2002 г.;100(7):2367–73.
169. La Rosée P, Horne A, Hines M, von Bahr Greenwood T, Machowicz R, Berliner N, и др. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. Blood. 6 июнь 2019 г.;133(23):2465–77.
170. Bagri NK, Gupta L, Sen ES, Ramanan AV. Macrophage Activation Syndrome in Children: Diagnosis and Management. Indian Pediatr. декабрь 2021 г.;58(12):1155–61.
171. Stephan J. L. et al. Reactive haemophagocytic syndrome in children with inflammatory disorders. A retrospective study of 24 patients //Rheumatology. – 2001. – Т. 40. – №. 11. – С. 1285-1292.
172. I.A.Kriulin IAK, Kriulin IA, National Medical Research Center for Children’s Health, Moscow, Russian Federation, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation, Alexeeva EI, National Medical Research Center for Children’s Health, Moscow, Russian Federation, и др. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: mechanisms of development, clinical manifestations, and treatments. Vopr Prakt Pediatr. 2021 г.;16(6):94–102.
173. Grom AA, Horne A, De Benedetti F. Macrophage activation syndrome in the era of biologic therapy. Nat Rev Rheumatol. май 2016 г.;12(5):259–68.
174. Aizawa-Yashiro T, Oki E, Tsuruga K, Nakahata T, Ito E, Tanaka H. Intravenous immunoglobulin therapy leading to dramatic improvement in a patient with systemic juvenile idiopathic arthritis and severe pericarditis resistant to steroid pulse therapy. Rheumatol Int. май 2012 г.;32(5):1359–61.
175. Georgiadou S, Gatselis NK, Stefos A, Zachou K, Makaritsis K, Rigopoulou EI, и др. Efficient management of secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis with intravenous steroids and γ -immunoglobulin infusions. World J Clin Cases. 6 ноябрь 2019 г.;7(21):3394–406.
176. Roifman CM. Use of intravenous immune globulin in the therapy of children with rheumatological diseases. J Clin Immunol. ноябрь 1995 г.;15(S6):S42–51.

177. Sen E. S., Clarke S. L. N., Ramanan A. V. Macrophage activation syndrome //The Indian Journal of Pediatrics. – 2016. – Т. 83. – №. 3. – С. 248-253.
178. Chellapandian D, Das R, Zelle K, Wiener SJ, Zhao H, Teachey DT, и др. Treatment of Epstein Barr virus-induced haemophagocytic lymphohistiocytosis with rituximab-containing chemotherapeutic regimens. Br J Haematol. август 2013 г.;162(3):376–82.
179. Siberry GK, Abzug MJ, Nachman S, Brady MT, Dominguez KL, Handelsman E, и др. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Exposed and HIV-Infected Children: Recommendations from the National Institutes of Health, Centers for Disease Control and Prevention, the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the American Academy of Pediatrics. *Pediatr Infect Dis J.* ноябрь 2013 г.;32(Supplement 2):i.
180. Green H, Paul M, Vidal L, Leibovici L. Prophylaxis of Pneumocystis Pneumonia in Immunocompromised Non-HIV-Infected Patients: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Mayo Clin Proc.* сентябрь 2007 г.;82(9):1052–9.
181. Sulieman SE, Metjian TA, Zaoutis TE, Fisher BT. Pneumocystis Pneumonia: Epidemiology and Options for Prophylaxis in Non-HIV Immunocompromised Pediatric Patients. *Curr Fungal Infect Rep.* март 2014 г.;8(1):45–55.
182. Abe Y, Fujibayashi K, Nishizaki Y, Yanagisawa N, Nojiri S, Nakano S, и др. Conventional-dose Versus Half-dose Sulfamethoxazole-trimethoprim for the Prophylaxis of Pneumocystis Pneumonia in Patients with Systemic Rheumatic Disease: A Non-blind, Randomized Controlled Trial [Интернет]. Okayama University Medical School; 2019 [цитируется по 2 октябрь 2022 г.]. Доступно на: <https://doi.org/10.18926/AMO/56464>
183. Ghembaza A, Vautier M, Cacoub P, Pourcher V, Saadoun D. Risk Factors and Prevention of Pneumocystis jirovecii Pneumonia in Patients With Autoimmune and Inflammatory Diseases. *Chest.* декабрь 2020 г.;158(6):2323–32.
184. Jiang X, Mei X, Feng D, Wang X. Prophylaxis and Treatment of Pneumocystis jirovecii Pneumonia in Lymphoma Patients Subjected to Rituximab-Contained Therapy: A Systemic Review and Meta-Analysis. Tanowitz HB, редактор. PLOS ONE. 24 апрель 2015 г.;10(4):e0122171.
185. Kitazawa T, Seo K, Yoshino Y, Asako K, Kikuchi H, Kono H, и др. Efficacies of atovaquone, pentamidine, and trimethoprim/sulfamethoxazole for the prevention of Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with connective tissue diseases. *J Infect Chemother.* май 2019 г.;25(5):351–4.
186. Park JW, Curtis JR, Kim MJ, Lee H, Song YW, Lee EB. Pneumocystis pneumonia in patients with rheumatic diseases receiving prolonged, non-high-dose steroids—clinical implication of primary prophylaxis using trimethoprim–sulfamethoxazole. *Arthritis Res Ther.* декабрь 2019 г.;21(1):207.
187. 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).
188. Henter JI, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, и др. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* февраль 2007 г.;48(2):124–31.
189. Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Bijl M, Borrow R, van der Klis F, Koné-Paut I, и др. EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* октябрь 2011 г.;70(10):1704–12.
190. 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.

191. Yilmaz D., Ritchey A. K. Severe neutropenia in children: a single institutional experience //Journal of Pediatric Hematology/Oncology. – 2007. – Т. 29. – №. 8. – С. 513-518.

192. Aghdashi MA, Khadir M, Dinparasti-Saleh R. Antinuclear Antibodies and Lupus-like Manifestations in Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis Patients at 4 Months' Follow-up After Treatment with Infliximab and Etanercept. Curr Rheumatol Rev. 5 март 2020 г.;16(1):61–6.

193. Garcia-Lloret M, McGhee S, Chatila TA. Immunoglobulin Replacement Therapy in Children. Immunol Allergy Clin North Am. ноябрь 2008 г.;28(4):833–49.

194. 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.

195. Chien YL, Huang FL, Huang CM, Chen PY. Clinical approach to fever of unknown origin in children. J Microbiol Immunol Infect. декабрь 2017 г.;50(6):893–8.

196. El-Nawawy A, El-Kinany H, Hamdy El-Sayed M, Boshra N. Intravenous Polyclonal Immunoglobulin Administration to Sepsis Syndrome Patients: A Prospective Study in a Pediatric Intensive Care Unit. J Trop Pediatr. 1 октябрь 2005 г.;51(5):271–8.

197. Gülez N, Makay B, Sözeri B. Long-term effectiveness and safety of canakinumab in pediatric familial Mediterranean fever patients. Mod Rheumatol. 2 январь 2020 г.;30(1):166–71.

198. Rao S, Abzug MJ, Carosone-Link P, Peterson T, Child J, Siparksy G, и др. Intravenous Acyclovir and Renal Dysfunction in Children: A Matched Case Control Study. J Pediatr. июнь 2015 г.;166(6):1462-1468.e4.

199. Whitley RJ. Herpes simplex virus in children. Curr Treat Options Neurol. май 2002 г.;4(3):231–7.

200. Antiviral Drugs in Children and Adolescents. Pediatr Infect Dis. 16 июль 2020 г.;1(3):123–8.

201. Zhang S, Zhu Y, Jin Y, Sun H, Wang W, Zhan L. Difference between Acyclovir and Ganciclovir in the Treatment of Children with Epstein–Barr Virus-Associated Infectious Mononucleosis. Tan S, редактор. Evid Based Complement Alternat Med. 20 октябрь 2021 г.;2021:1–6.

202. Adler SP, Marshall B. Cytomegalovirus Infections. :11.

203. Аксенова ВА, Барышников ЛА, Клевно НИ, et al. Новые возможности скрининга и диагностики различных проявлений туберкулезной инфекции у детей и подростков в России. Вопросы Современной Педиатрии 2011;10:16–22.

204. Koç R, Sönmez HE, Çakan M, Karadağ ŞG, Tanatar A, Çakmak F, и др. Drug reactions in children with rheumatic diseases receiving parenteral therapies: 9 years' experience of a tertiary pediatric rheumatology center. Rheumatol Int. май 2020 г.;40(5):771–6.

205. Bockemuhl J, Roggentin P. Enterale Yersiniosen: Klinische Bedeutung, Epidemiologie, Diagnostik und Prävention. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz [Интернет]. июль 2004 г. [цитируется по 2 октябрь 2022 г.];47(7). Доступно на: <http://link.springer.com/10.1007/s00103-004-0865-9>

206. Sandau KE, Funk M, Auerbach A, Barsness GW, Blum K, Cvach M, и др. Update to Practice Standards for Electrocardiographic Monitoring in Hospital Settings: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation [Интернет]. 7 ноябрь 2017 г. [цитируется по 2 октябрь 2022 г.];136(19). Доступно на: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000527>

207. Sharma AP, Norozi K, Filler G, Altamirano-Diaz L. Diagnosis of Pediatric Hypertension: European Society of Hypertension-recommended 24-hr vs. 24-hr-day-night Ambulatory Blood Pressure thresholds. :23.
208. Turner D, Levine A, Escher JC, Griffiths AM, Russell RK, Dignass A, и др. Management of Pediatric Ulcerative Colitis: Joint ECCO and ESPGHAN Evidence-based Consensus Guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* сентябрь 2012 г.;55(3):340–61.
209. Sierra D, Wood M, Kolli S, Felipez LM. Pediatric Gastritis, Gastropathy, and Peptic Ulcer Disease. *Pediatr Rev.* 1 ноябрь 2018 г.;39(11):542–9.
210. Jones NL, Koletzko S, Goodman K, Bontems P, Cadranet S, Casswall T, и др. Joint ESPGHAN/NASPGHAN Guidelines for the Management of Helicobacter pylori in Children and Adolescents (Update 2016). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* июнь 2017 г.;64(6):991–1003.
211. Pneumonia in Immunocompromised Patients: Overview, Causes of Pneumonia, HIV/AIDS. Published Online First: 23 March 2020. <https://emedicine.medscape.com/article/807846-overview#a11..> (accessed 14 Apr 2020).
212. Weyant RB, Kabbani D, Doucette K, Lau C, Cervera C. Pneumocystis jirovecii: a review with a focus on prevention and treatment. *Expert Opin Pharmacother.* 13 август 2021 г.;22(12):1579–92.
213. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, Cannon M, Grossman J, Hansen KE, и др. 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.* август 2017 г.;69(8):1521–37.
214. Galindo-Zavala R, Bou-Torrent R, Magallares-López B, Mir-Perelló C, Palmou-Fontana N, Sevilla-Pérez B, и др. Expert panel consensus recommendations for diagnosis and treatment of secondary osteoporosis in children. *Pediatr Rheumatol.* декабрь 2020 г.;18(1):20.
215. Денисова Р. В., Алексеева Екатерина Иосифовна, Пинелис В. Г., Баканов М. И., Валиева С. И., Бзарова Т. М., Исаева К. Б., Морев С. Ю., Кузнецова Г. В., Арсеньева Е. Н., Малахов О. А. Эффективность и безопасность ибандроновой кислоты для внутривенного введения при тяжелом системном остеопорозе у больных ювенильным артритом // ВСП. 2011. №6.
216. Kutilek S, Plasilova I, Langer J. Ibandronate in the treatment of pediatric osteoporosis. *Bone Abstr* [Интернет]. 9 июнь 2015 г. [цитируется по 3 октябрь 2022 г.]; Доступно на: <http://www.iccbh.org/2015/programme.aspx/ba/0004ba0004P80.htm>
217. de Camargo MC, Barros BCA, Fulone I, Silva MT, Silveira MS do N, Camargo IA de, и др. Adverse Events in Patients With Rheumatoid Arthritis and Psoriatic Arthritis Receiving Long-Term Biological Agents in a Real-Life Setting. *Front Pharmacol.* 11 сентябрь 2019 г.;10:965.
218. Puxeddu I, Giori L, Rocchi V, Bazzichi L, Bombardieri S, Tavoni A, и др. Hypersensitivity reactions during treatment with infliximab, etanercept, and adalimumab. *Ann Allergy Asthma Immunol.* февраль 2012 г.;108(2):123–4.
219. Demirkaya E, Ozen S, Türker T, Kuis W, Saurenmann RK. Current educational status of paediatric rheumatology in Europe: the results of PReS survey. *Clin Exp Rheumatol.* август 2009 г.;27(4):685–90.
220. Allen-Rhoades W, Whittle SB, Rainusso N. Pediatric Solid Tumors in Children and Adolescents: An Overview. *Pediatr Rev.* 1 сентябрь 2018 г.;39(9):444–53.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке к пересмотру клинических рекомендаций

Данные клинические рекомендации подготовлены профессиональными ассоциациями: Ассоциацией детских ревматологов и Ассоциацией медицинских генетиков.

Утверждены рабочей группой Ассоциации детских ревматологов и Ассоциации медицинских генетиков.

Рабочая группа Ассоциации детских ревматологов:

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

Рабочая группа Ассоциации медицинских генетиков:

1. Куцев С.И., д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН
2. Захарова Е.Ю., д.м.н.
3. Поляков А.В., д.б.н.

Конфликт интересов: члены рабочей группы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория

1. Врачи-педиатры
2. Врачи-ревматологи детских ревматологических отделений
3. Врачи-ревматологи детских ревматологических кабинетов детских поликлиник
4. Врачи-нефрологи детских нефрологических отделений
5. Врачи-нефрологи детских поликлиник
6. Врачи-медицинские генетики
7. Врачи-детские хирурги
8. Врачи-иммунологи
9. Медицинские психологи
10. Студенты медицинских ВУЗов
11. Обучающиеся в ординатуре

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

Описание методов, использованных для оценки качества и силы доказательств: доказательной базой для рекомендаций, являются публикации, вошедшие в Кохрейновскую библиотеку, базы данных EMBASE, MEDLINE и PubMed. Глубина поиска – 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой.

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры опубликованных мета-анализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь, влияет на силу рекомендаций.

Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо. Любые различия в оценках обсуждались всей группой авторов в полном составе. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

Таблицы доказательств: заполнялись авторами клинических рекомендаций.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций: консенсус экспертов.

Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций

- Внешняя экспертная оценка.
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых, прежде всего, попросили прокомментировать, насколько доступна для понимания интерпретация доказательств, лежащая в основе рекомендаций.

От детских ревматологов первичного звена получены комментарии в отношении доходчивости изложения важности предлагаемых рекомендаций, как инструмента повседневной практики.

Все комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались авторами рекомендаций. Каждый пункт обсуждался в отдельности.

Консультация и экспертная оценка

Проект рекомендаций был рецензирован независимыми экспертами, которые, оценивали доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Авторский коллектив

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Клинические рекомендации созданы на основании систематического обзора литературы 1992-2021гг. Medline (Pubmed version), Embase (Dialog version) и Cochrane Library databases, с использованием созданных протоколов современных международных клинических рекомендаций по диагностике, лечению и ведению пациентов с ревматическими болезнями.

ССЛ относится к редким наследственным заболеваниям, что исключает возможность проведения больших когортных и рандомизированных контролируемых исследований и для создания протоколов диагностики и терапии используются лишь тематические исследования экспертов, опубликованные в последние два десятилетия.

Основные рекомендации

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов инструкции по применению лекарственного препарата

№	МНН лекарственного средства	Сроки проведения контроля эффективности терапии ¹
1	Безвременника осеннего семян экстракт /колхицин	Через 3 и 6 месяцев с момента начала лечения. Далее – каждые 6 месяцев
2	Метотрексат**	Через 3 и 6 месяцев с момента начала лечения. Далее – каждые 6 месяцев
3	Сульфасалазин**	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	Анакинра**	Через 3 и 6 месяцев с момента начала лечения. Далее – каждые 6 месяцев
6	Тоцилизумаб**	Через 3 и 6 месяцев с момента начала лечения. Далее – каждые 6 месяцев
7	Адалимумаб**	Через 3 и 6 месяцев с момента начала лечения. Далее – каждые 6 месяцев
8	Этанерцепт**	Через 3 и 6 месяцев с момента начала лечения. Далее – каждые 6 месяцев
9	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.

Схема 1



Схема 2



Схема 3

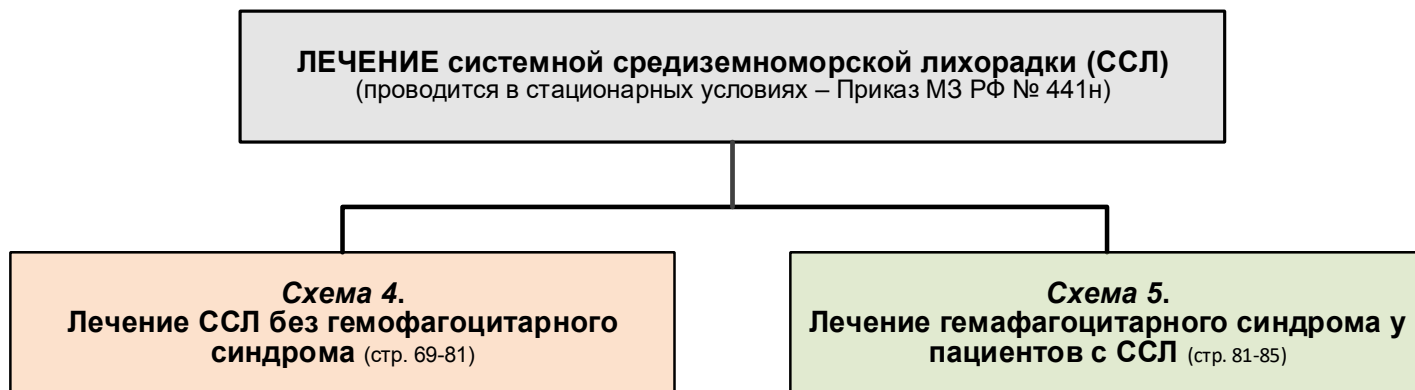


Схема 4

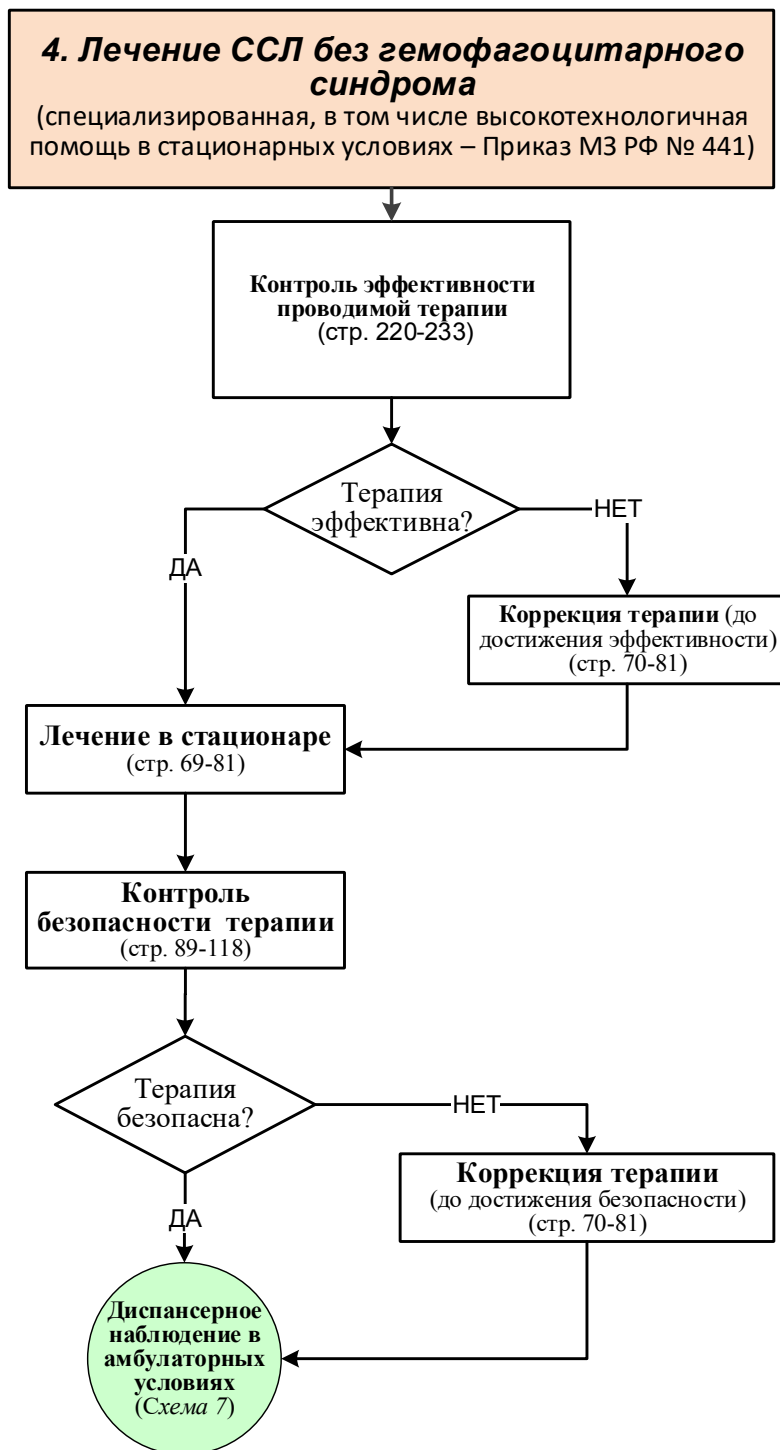


Схема 5



Схема 6

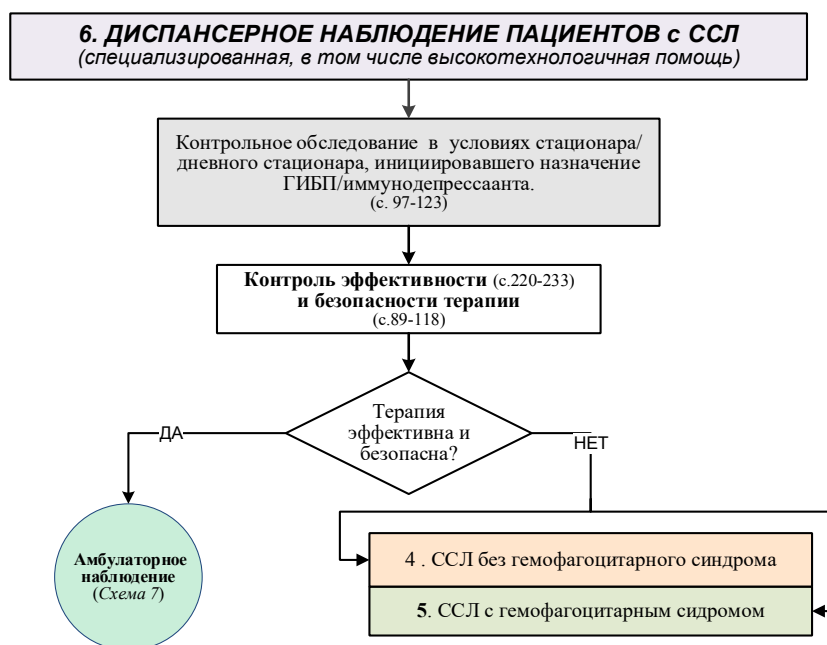
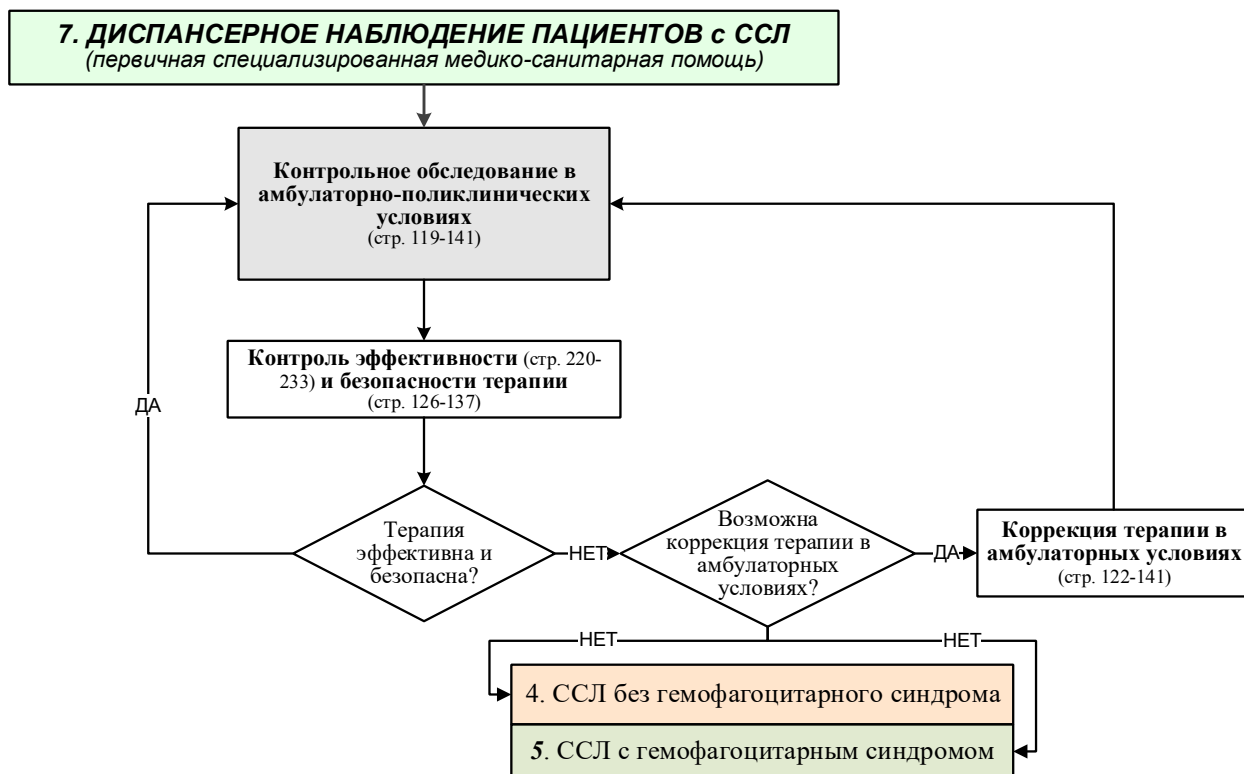


Схема 7



Приложение В. Информация для пациента

Что такое Семейная средиземноморская лихорадка?

Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ) является генетическим заболеванием, которое передается по наследству. Пациенты страдают от периодических приступов лихорадки, сопровождающейся болью в животе или в груди, либо болью и отеками суставов. Болезнь чаще поражает лиц, происходящих из Средиземноморья и Ближнего Востока, в частности армян, евреев (особенно сефардов), турок и арабов.

В РФ большинство пациентов относятся к армянскому, азербайджанскому этносам и народам Северного Кавказа. В то же время ССЛ может встречаться, хотя и редко, у пациентов любой национальности.

Как часто встречается это заболевание?

Частота заболевания в популяциях высокого риска составляет около 1-3 на 1 000. В других этнических группах это заболевание встречается редко. Тем не менее, с момента открытия соответствующего гена, данное заболевание диагностируется чаще, даже среди групп населения, среди которых оно считалось очень редким, например, итальянцев, греков и американцев.

Примерно у 90% пациентов первые приступы ССЛ начинаются в возрасте до 20 лет. Более чем у половины больных заболевание проявляется в течение первого десятилетия жизни. Мальчики страдают несколько чаще, чем девочки (1,3 : 1).

Каковы причины заболевания?

ССЛ является генетическим заболеванием. Ответственный за него ген называется *MEFV*. Он влияет на белок, который играет роль в естественном разрешении воспаления. Если этот ген несет в себе мутацию, как это происходит при ССЛ, такое регулирование не может функционировать должным образом, и пациенты испытывают приступы лихорадки.

Является ли это заболевание наследственным?

Данное заболевание наследуется в основном как аутосомно-рецессивное, а это означает, что симптомы заболевания у родителей обычно отсутствуют. Этот тип передачи означает, что для того, чтобы человек имел ССЛ, нужно, чтобы обе копии гена *MEFV*, имеющиеся у человека (один от матери, а другой – от отца) были мутантными; таким образом, оба родителя являются носителями (носитель имеет только одну мутантную копию гена, но не болезнь).

Если заболевание присутствует в большой семье, оно, вероятно, будет у брата, двоюродного брата, дяди или дальнего родственника. Однако, как прослеживается в небольшом проценте случаев, если у одного из родителей имеется ССЛ, а другой является носителем мутантного гена, то существует 50%-ная вероятность того, что их ребенок получит

по наследству болезнь. У небольшой части пациентов одна или даже обе копии гена оказываются нормальными.

Почему мой ребенок заболел этой болезнью? Можно ли предотвратить данное заболевание?

Ваш ребенок имеет заболевание, потому что он является носителем мутантных генов, которые вызывают ССЛ.

Является ли это заболевание инфекционным?

Нет.

Каковы основные симптомы?

Основным симптомом заболевания является периодическое повышение температуры тела, которое сопровождается болями в животе, груди или в суставах. Наиболее распространены приступы боли в животе, которые наблюдаются примерно у 90% пациентов.

Приступы боли в грудной клетке отмечаются у 20-40%, а боль в суставах – у 50-60% больных.

Как правило, дети жалуются на приступы конкретного типа, такие как периодические боли в животе и лихорадка. Тем не менее, некоторые пациенты испытывают приступы различных типов – по отдельности или в комбинации.

Эти приступы носят саморазрешающийся характер (это означает, что они проходят без лечения) и длятся от одного до четырех дней. Самочувствие пациента к концу приступа полностью восстанавливается, и между приступами он чувствует себя хорошо. Некоторые приступы могут быть настолько болезненными, что пациент или семья обращается за медицинской помощью. Тяжелые приступы боли в животе могут напоминать острый аппендицит, и поэтому некоторые пациенты могут подвергаться ненужным операциям на брюшной полости, таким как аппендэктомия.

Тем не менее, некоторые приступы, даже у одного и того же пациента, могут проходить в легкой форме, достаточной для того, чтобы их приняли за небольшое расстройство желудка. Это одна из причин, почему ССЛ трудно распознать у пациента. При боли в животе у ребенка, как правило, отмечается запор, но, когда боль отпускает, появляется более мягкий стул.

У ребенка может быть очень высокая температура в течение одного приступа и умеренное повышение температуры во время другого. Боль в груди, как правило, затрагивает только одну сторону и может быть настолько сильной, что пациент не в состоянии дышать достаточно глубоко. Это проходит в течение нескольких дней.

Как правило, в приступ поражается только один сустав (моноартрит). Это обычно бывает голеностопный или коленный сустав. Сустав может быть настолько распухшим и болезненным, что ребенок не может ходить. Примерно у трети пациентов кожа над

пораженным суставом становится красной. Приступы, затрагивающие суставы, могут длиться несколько дольше, чем другие типы приступов: может пройти от четырех дней до двух недель, прежде чем боль полностью отступит.

У некоторых детей единственным симптомом заболевания может быть периодическая боль в суставах и отек, что ошибочно диагностируется как острая ревматическая лихорадка или ювенильный идиопатический артрит. В 5-10% случаев суставное поражение становится хроническим и может привести к повреждению сустава.

В некоторых случаях появляется характерная для ССЛ сыпь на коже, которая называется «рожеподобная эритема». Как правило, она наблюдается на нижних конечностях и в области суставов. Некоторые дети могут жаловаться на боли в ногах.

К более редким формам приступов относятся рецидивирующий перикардит (воспаление наружной оболочки сердца), миозит (воспаление мышц), менингит (воспаление оболочек головного и спинного мозга) и периорхит (воспаление тканей вокруг яичка).

Каковы возможные осложнения?

У детей с ССЛ чаще отмечаются некоторые другие заболевания, которые характеризуются воспалением кровеносных сосудов (васкулит), такие как пурпура Шенлейна-Геноха и узелковый полиартериит. Наиболее тяжелым осложнением ССЛ при отсутствии лечения является развитие амилоидоза.

Амилоид – это специальный белок, который откладывается в определенных органах, таких как почки, кишечник, кожа и сердце, и вызывает постепенное снижение функции, особенно почек. Амилоидоз не является специфическим для ССЛ; он является осложнением, развивающимся и при других хронических воспалительных заболеваниях, если они не получают правильного лечения.

Белки в моче могут быть ключом к диагностике. Обнаружение амилоида в кишечнике или почках служит подтверждением диагноза. Дети, которые получают надлежащую дозу колхицина, защищены от риска развития этого угрожающего жизни осложнения.

Одинаково ли проявляется заболевание у всех детей?

Заболевание проявляется у разных детей неодинаково. Кроме того, тип, продолжительность и тяжесть приступов могут быть различными каждый раз, даже у одного и того же ребенка.

Отличается ли болезнь у детей от болезни у взрослых?

В целом проявления ССЛ у детей сходны с теми, которые наблюдаются у взрослых. Тем не менее, некоторые особенности заболевания, такие как артрит (воспаление суставов) и миозит, чаще встречаются в детском возрасте. Частота приступов с возрастом обычно уменьшается. Периорхит чаще обнаруживают у мальчиков, чем у взрослых мужчин. Риск

амилоидоза выше среди не получавших лечение пациентов, у которых заболевание началось в раннем возрасте.

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Как диагностируется данное заболевание?

Как правило, для диагностики используют следующий подход:

Клиническая настороженность: основания подозревать ССЛ появляются только после того, как ребенок перенесет, как минимум, три приступа. Необходимо рассмотреть подробную историю этнического происхождения, а также выяснить, имеются ли родственники с подобными жалобами или с почечной недостаточностью. Родителей необходимо попросить дать детальное описание предыдущих приступов.

Последующее наблюдение: ребенок с подозрением на ССЛ должен находиться под тщательным наблюдением, прежде чем будет поставлен определенный диагноз. В течение этого периода наблюдения пациент должен, по возможности, посетить врача во время приступа для прохождения тщательного объективного обследования и сдачи анализов крови, чтобы оценить наличие воспаления. Как правило, эти анализы становятся положительными во время приступа и возвращаются к нормальным или практически нормальным показателям после того, как приступ отступает.

Были разработаны критерии классификации, которые помогают распознать ССЛ. По различным причинам ребенка не всегда возможно наблюдать во время приступа. В связи с этим родителей просят вести дневник и описывать то, что происходит. Они также могут использовать местную лабораторию для анализов крови.

Ответ на прием колхицина: дети, результаты клинических обследований и лабораторных анализов которых дают основания с большой вероятностью предполагать диагноз ССЛ, получают колхицин в течение приблизительно шести месяцев, после чего симптомы анализируют повторно. В случае ССЛ приступы либо полностью прекращаются, либо их число, степень тяжести и продолжительность уменьшаются. Только после того, как выполнение этих шагов будет завершено, пациенту может быть поставлен диагноз ССЛ и прописано пожизненное применение колхицина.

Поскольку ССЛ затрагивает целый ряд различных систем в организме, к диагностике и лечению ССЛ могут быть привлечены различные специалисты, включая врачей (педиатров, ревматологов, нефрологов, гастроэнтерологов).

Генетический анализ: в последнее время стало возможным выполнять генетический анализ у пациентов, чтобы выявить наличие мутаций, которые, как считается, отвечают за развитие ССЛ.

Клинический диагноз ССЛ подтверждается, если у пациента устанавливается носительство 2 мутантных генов, по одному от каждого родителя. Однако мутации, которые были описаны до сих пор, выявляются у 70-80% больных ССЛ. Это означает, что имеются больные ССЛ с одной мутацией или даже вообще без мутации; поэтому диагноз ССЛ все еще зависит от клинической оценки. Проведение генетического анализа возможно не в каждом лечебном центре.

Лихорадка и боль в животе являются очень частыми жалобами у детей. Поэтому иногда не так просто диагностировать ССЛ даже в группах высокого риска. Может пройти несколько лет, прежде чем ССЛ будет распознана. Эту задержку в постановке диагноза следует свести к минимуму, поскольку у не получающих лечение пациентов высок риск амилоидоза.

Имеется целый ряд других заболеваний, характеризующихся периодическими приступами лихорадки и приступами боли в брюшной полости и в суставах. Некоторые из этих заболеваний также являются генетическими и имеют некоторые общие клинические признаки, однако каждое из них имеет свои отличительные клинические и лабораторные характеристики.

В чем значимость тестов?

Лабораторные тесты очень важны в диагностике ССЛ. Такие тесты, как скорость оседания эритроцитов (СОЭ), уровня С-реактивного белка, общий анализ крови и анализ на фибриноген важны в период приступа (в течение максимум 24–48 часов после начала приступа), чтобы оценить степень воспаления. Эти анализы повторяются, когда у ребенка проходят симптомы, чтобы проконтролировать, пришли ли в норму анализируемые показатели. Примерно у трети пациентов результаты анализов возвращаются к нормальному уровню. У оставшихся двух третей уровни значительно снижаются, но остаются выше верхней границы нормы.

Небольшое количество крови необходимо также для генетического анализа. Дети, которые находятся на пожизненной терапии колхицином, должны регулярно, дважды в год, сдавать анализы крови и мочи для контроля их состояния.

Общий (клинический) анализ мочи также имеет целью определить присутствие в ней белка и красных клеток крови. Во время приступов возможны временные изменения, но стойкое повышение уровней белка в моче может указывать на амилоидоз. Врач может затем взять биопсию прямой кишки или почек.

Ректальная биопсия предполагает взятие очень маленького кусочка ткани из прямой кишки, что очень легко выполнить. Если ректальная биопсия не показывает амилоида, для подтверждения диагноза необходима биопсия почек. Для биопсии почек ребенок должен

провести ночь в больнице. Ткани, полученные путем биопсии, окрашивают и затем проверяют на предмет выявления отложений амилоида.

Можно ли лечить / излечить данное заболевание?

ССЛ не может быть излечена, но ее можно контролировать путем пожизненного применения колхицина. Таким образом, периодические приступы могут быть предотвращены или уменьшены, и развитие амилоидоза может быть предотвращено. Если пациент прекращает принимать препарат, приступы и риск развития амилоидоза будут возобновляться.

Каковы методы лечения?

Лечение ССЛ является простым, недорогим и не сопряжено с какими-либо серьезными побочными эффектами, если препарат принимать в правильной дозе. Сегодня натуральный препарат – колхицин является препаратом выбора для профилактического лечения ССЛ. После того, как диагноз поставлен, ребенок должен принимать лекарство в течение всей оставшейся жизни. Если препарат принимать правильно, то приступы исчезают примерно у 60% пациентов, частичный эффект достигается у 30%, а у 5-10% пациентов лечение оказывается неэффективным. Эта терапия не только контролирует приступы, но также устраняет риск развития амилоидоза. Поэтому необходимо, чтобы врачи неоднократно объясняли родителям и пациенту, как важно принимать этот препарат в предписанной дозе. Четкое соблюдение рекомендаций врача является очень важным. При четком соблюдении этих рекомендаций ребенок может жить нормальной жизнью и болезнь не окажет влияния на продолжительность его жизни. Родители не должны изменять дозу препарата, не проконсультировавшись с врачом.

Дозу колхицина не следует увеличивать во время уже активного приступа, поскольку такое увеличение неэффективно. Важной задачей является предотвращение приступов. У больных, резистентных к колхицину, используются биологические препараты.

Каковы побочные эффекты лекарственной терапии?

Непросто принять, что ребенок должен принимать таблетки всегда. Родители часто беспокоятся о возможных побочных эффектах колхицина. Этот препарат является безопасным; он вызывает лишь незначительные побочные эффекты, которые обычно купируются при снижении дозы. Наиболее частым побочным эффектом является диарея. Некоторые дети не в состоянии придерживаться приема заданной дозы из-за частого водянистого стула. В таких случаях доза должна быть уменьшена, пока она не будет хорошо переноситься ребенком, а затем медленно, с небольшим шагом, должна повышаться снова до соответствующей дозы. Содержание лактозы в диете может также быть уменьшено в течение 3 недель, и желудочно-кишечные симптомы часто исчезают.

Другие побочные эффекты включают тошноту, рвоту и спазмы в животе. В редких случаях препарат может вызывать мышечную слабость. Количество клеток периферической крови (белых и красных клеток крови и тромбоцитов) может иногда уменьшаться, но при снижении дозы эти показатели восстанавливаются.

Как долго должно продолжаться лечение?

При ССЛ требуется пожизненное профилактическое лечение.

Как насчет нетрадиционной или дополнительной терапии?

Дополнительная терапия при ССЛ неизвестна.

Какие периодические осмотры необходимы?

Дети, которые проходят лечение, должны сдавать анализы крови и мочи, по крайней мере, два раза в год.

Как долго будет продолжаться болезнь?

ССЛ является заболеванием, которое остается на всю жизнь.

Каков долгосрочный прогноз заболевания (ожидаемый исход и течение заболевания)?

При правильном пожизненном применении колхицина дети с ССЛ живут нормальной жизнью. В случае задержки с диагностикой или несоблюдения режима лечения существует риск развития амилоидоза, при котором прогноз неутешителен. Детям, у которых развивается амилоидоз, может потребоваться пересадка почки.

Замедление роста не является значительной проблемой при ССЛ. У некоторых детей развитие роста во время полового созревания восстанавливается только после лечения колхицином.

Возможно ли полное излечение?

Нет, потому что это генетическое заболевание. Тем не менее, терапия колхицином, продолжающаяся на протяжении всей жизни, дает пациенту возможность жить нормальной жизнью, без ограничений и без риска развития амилоидоза.

ПОВСЕДНЕВНАЯ ЖИЗНЬ

Как может болезнь повлиять на ребенка и повседневную жизнь семьи?

У ребенка и его семьи значительные проблемы возникают еще до того, как болезнь будет диагностирована. Ребенок нуждается в частых консультациях из-за тяжелых болей в брюшной полости, грудной клетке или в суставах. Некоторые дети подвергаются ненужному хирургическому вмешательству из-за неправильного диагноза. После того, как диагноз поставлен, цель лечения должна состоять в том, чтобы как ребенок, так и его родители могли жить почти нормальной жизнью. Больные ССЛ нуждаются в длительном регулярном лечении,

поэтому могут быть нарушения режима приема колхицина. Несоблюдение же режима приема препарата может подвергнуть пациента риску развития амилоидоза.

Существенной проблемой является психологическое бремя пожизненного лечения. Программы психологической поддержки и просвещения могут быть большим подспорьем для пациентов и их родителей.

Школа

Частые приступы вызывают серьезные проблемы с посещением школы, и лечение колхицином позволяет уменьшить эту проблему.

Информирование учителей о болезни может быть полезным, в частности, чтобы они знали, как поступать в случае приступа.

Спорт и физическая активность

Пациенты с ССЛ, которые пожизненно получают колхицин, могут заниматься любым видом спорта по своему желанию. Единственной проблемой могут быть затяжные приступы воспаления суставов, которые способны привести к ограничению движения в пораженных суставах.

Диета

Никаких особых диетических рекомендаций нет.

Можно ли ребенку делать прививки?

Ребенок может быть и должен быть вакцинирован; однако лечащего врача нужно информировать о наличии заболевания, прежде чем ребенку будет проведена вакцинация, чтобы можно было предоставить надлежащие рекомендации на индивидуальной основе. Исключаются для введения живые вакцины.

Как насчет половой жизни, беременности, контрацепции?

У больных ССЛ могут возникнуть проблемы с фертильностью до лечения колхицином, но как только колхицин прописан, эта проблема исчезает. При используемых для лечения дозах уменьшение количества сперматозоидов встречается очень редко. Пациентки не должны прекращать прием колхицина во время беременности или кормления грудью.

Приложение Г1 – Г11. 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

Опросный лист состояния здоровья ребенка (CHAQ)					
<p>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 оборотной 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».</p>					
	Без затруднений	Умеренные затруднения	Серьезные трудности	НЕ может выполнить	Нельзя оценить
1. ОДЕВАНИЕ И ТУАЛЕТ					
Может ли Ваш ребенок:					
- Одеться, включая завязывание шнурков и застёгивание пуговиц?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- Вымыть шампунем свои волосы?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Снять носки?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Подстричь ногти?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. ПОДЪЕМ					
Может ли Ваш ребенок:					
- Встать с низкого кресла или пола?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Лечь и встать с постели либо встать в детской кроватке?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. ЕДА					
Может ли Ваш ребенок:					
- Порезать кусок мяса?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Поднести ко рту чашку или стакан?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Открыть новую коробку с кукурузными хлопьями?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. ХОДЬБА					
Может ли Ваш ребенок:					
- Ходить вне дома по ровной земле?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Подняться на 5 ступеней?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Укажите, какие ПРИСПОСОБЛЕНИЯ использует Ваш ребенок, выполняя указанные функции:					
- Трость	<input type="checkbox"/>	- При одевании (пуговичный крючок, крючок для молнии, обувной рожок с длинной ручкой и т.д.)			<input type="checkbox"/>
- Ходилки	<input type="checkbox"/>	- Толстый карандаш или специальные приспособления			<input type="checkbox"/>
- Костыли	<input type="checkbox"/>	- Специальное или возвышенное кресло			<input type="checkbox"/>
- Инвалидное кресло	<input type="checkbox"/>	- Другие (Уточните: _____)			<input type="checkbox"/>

<i>Укажите, при каких ежедневных действиях ребенка ему требуется ИЗ-ЗА БОЛЕЗНИ дополнительная помощь других лиц:</i>						
- Одевание и Туалет	<input type="checkbox"/>	- Еда				<input type="checkbox"/>
- Подъем	<input type="checkbox"/>	- Ходьба				<input type="checkbox"/>
		Без затруднений	Умеренные затруднения	Серьезные трудности	НЕ может выполнить	Нельзя оценить
5. ГИГИЕНА						
Может ли Ваш ребенок:						
- Вымыть и вытереть всё тело?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
- Войти и выйти из ванны?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
- Сесть и встать с унитаза или горшка?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
- Чистить зубы?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
- Причесаться?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
6. ДОСТАТЬ ЧТО-ЛИБО						
Может ли Ваш ребенок:						
- Взять на уровне головы и опустить вниз тяжелую вещь (большую игру, книги)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
- Нагнуться и поднять с пола одежду или лист бумаги?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
- Надеть свитер через голову?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
- Повернув шею, посмотреть назад?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
7. СЖАТИЕ						
Может ли Ваш ребенок:						

- Писать ручкой/карандашом?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Открыть дверь автомобиля?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Открыть ранее вскрытую банку?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Открыть и закрыть водопроводный кран?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Отворить дверь, предварительно повернув дверную ручку?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. ФУНКЦИИ					
Может ли Ваш ребенок:					
- Выполнить поручения вне дома, ходить в магазин?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Войти и выйти из машины, детской машины, школьного автобуса?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Ездить на велосипеде?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Выполнять работу по дому (мыть посуду, выносить мусор, пылесосить, работать во дворе, убирать постель и комнату)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Бегать и играть?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Укажите ПРИСПОСОБЛЕНИЯ, необходимые ребенку при выполнении следующих функций:					
- Приподнятое сидение унитаза	<input type="checkbox"/>	- Специальная перекладина в ванной комнате			<input type="checkbox"/>
- Специальное сидение в ванной	<input type="checkbox"/>	- Предметы с длинной ручкой, чтобы что-либо достать?			<input type="checkbox"/>
- Консервный нож (если банка уже вскрыта)	<input type="checkbox"/>	- Предметы с длинной ручкой для мытья в ванной?			<input type="checkbox"/>
Укажите повседневные функции, при выполнении которых ребенок ИЗ-ЗА БОЛЕЗНИ нуждается в дополнительной помощи других лиц:					
- Гигиена	<input type="checkbox"/>	- Сжатие и открывание предметов			<input type="checkbox"/>
- Для того, чтобы что-нибудь достать	<input type="checkbox"/>	- Выполнение поручений и работа по дому			<input type="checkbox"/>
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 © Original version Singh G et al. 1999 © Cross-cultural adapted version Kuzmina N, Shaikov A et al for PRINTO

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**

Содержание (шаблон), ключ (интерпретация): Состояние пациента оценивается по показателю субъективной оценки самого пациента или его родителей и по активности болезни, оцениваемой врачом.

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». Полученный результат измеряется в мм (баллах) от 0 до 100.

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». Полученный результат измеряется в мм (баллах) от 0 до 100.

Приложение Г3. Шкала приверженности к лечению при семейной средиземноморской лихорадке.

Medication adherence scale in familial mediterranean fever (MASIF)

Название на русском языке:

Шкала приверженности к лечению при семейной средиземноморской лихорадке

Оригинальное название (если есть): Medication adherence scale in familial Mediterranean fever (MASIF)

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Yesilkaya S, Acikel C, Eren Fidanci B, Sozeri B, Aktay Ayaz N, Akinci N, Ozcelik G, Kavukcu S, Aydogan U, Ozenc S, Emre S, Donmez O, Yuksel S, Delibas A, Berdelli A, Poyrazoglu H, Saldir M, Cakar N, Peru H, Bakkaloglu S, Tabel Y, Sari O, Polat A, Basbozkurt G, Unsal E, Gok F, Kasapcopur O, Ozen S, Demirkaya E, FMF Arthritis Vasculitis and Orphan disease Research in Paediatric Rheumatology (FAVOR). Developing of a new scale for assessing the adherence to colchicine's treatment in pediatric patients with FMF. *Pediatr Rheumatol.* 2013;11 Suppl 2:P194.

Тип (подчеркнуть): - шкала оценки

Содержание (шаблон):

N	Вопрос	Балл*
1	Я знаю о своей болезни и знаю, что мое лечение будет продолжаться долгое время	
2	Иногда я забываю принимать мои лекарства	
3	Я полагаюсь на лечение, назначенное врачом мне от моей болезни	
4	Я воздерживаюсь от приема других препаратов от моей болезни, кроме тех, что мне назначил врач	
5	Постоянный прием лекарств влияет на мою повседневную жизнь	
6	Когда я вне дома (в отпуске, в путешествии и т. д.), я забываю принимать лекарство	
7	Я желаю, чтобы эту болезнь можно было излечить без лекарств.	
8	Иногда я не принимаю лекарства вовремя из-за моего распорядка дня	
9	Я думаю, что течение моей болезни улучшится, если я буду регулярно принимать лекарство	
10	Я знаю о побочных эффектах препарата, назначенного мне для лечения моей болезни.	
11	Меня нужно убедить принимать лекарства регулярно, в течение длительного времени.	
12	Боюсь, что постоянный прием лекарства может привести к другим заболеваниям.	
13	Если я откажусь от лекарства, мое заболевание может обостриться	
14	Я не могу привыкнуть к регулярному приему лекарства	
15	Когда я понимаю, что забыл принять лекарство, я принимаю лекарство, даже с задержкой, но я не пропускаю прием.	
16	Когда я прекращаю прием препарата, мои жалобы могут усилиться.	
17	Я устал от постоянного употребления лекарства	
18	Я считаю, что принимать лекарство в несколько приемов в течение дня довольно сложно	

*Участники отвечают на каждый вопрос по шкале Лайкерта (1 – полностью согласен, 2 – согласен, 3 – не знаю, 4 – не согласен, 5 – категорически не согласен). Общий балл варьирует от 18 до 90.

Ключ (интерпретация):

По данной шкале высокий балл означает хорошую приверженность к лечению. Точкой отсечения принято значение 60 баллов.

Балл больше 60 означает «хорошую приверженность к лечению» и балл меньше 60 означает «плохую приверженность к лечению».

Приложение Г4. Оценка ответа на лечение при семейной средиземноморской лихорадке по шкале FMF50

Название на русском языке: Оценка ответа на лечение при семейной средиземноморской лихорадки по шкале FMF50.

Оригинальное название (если есть): FMF50

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Ozen S, Demirkaya E, Duzova A, Erdogan O, Erken E, Gul A, Kasapcopur O, Kasifoglu T, Kisacik B, Ozdogan H, Tunca M, Acikel C. FMF50: a score for assessing outcome in familial Mediterranean fever. Ann Rheum Dis. 2014;73(5):897–901.

Тип (подчеркнуть): - шкала оценки

Содержание (шаблон):

1.	Изменение частоты приступов в процентах на фоне лечения
2.	Изменение продолжительности приступов в процентах при лечении
3.	Общая оценка тяжести заболевания пациентами / родителями (10 см по ВАШ)
4.	Общая оценка врачом степени тяжести заболевания (10 см по ВАШ)
5.	Изменение процента приступов артрита при лечении
6.	Процентное изменение уровня СРБ, СОЭ или SAA при лечении

Ключ (интерпретация):

Ответ на 50% определяется как улучшение по крайней мере на 50% по крайней мере по пяти из шести критериев без ухудшения ни в одном из них.

Приложение Г5. Индекс активности аутовоспалительных заболеваний AIDAI

Название на русском языке: Индекс активности аутовоспалительных заболеваний

Оригинальное название (если есть): Auto-Inflammatory Diseases Activity Index (AIDAI)

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Piram M, et al. Ann Rheum Dis. 2014;73:2168-73.

Тип (подчеркнуть): - индекс

Идентификационный номер		Возраст						Месяц				Год	
Симптомы аутовоспалительного заболевания, возникшие в течение сегодняшнего дня													
Дни	Повышение температуры тела ≥ 38 °C (100,4 °F)	Общие симптомы	Боль в животе	Тошнота/рвота	Диарея	Головная боль	Боль в груди	Болезненные лимфоузлы	Артралгия или миалгия	Отечность суставов	Нарушения со стороны органа зрения	Кожная сыпь	Принятые обезболивающие препараты
	(a)												
Оценка симптомов:	0/1	0/1/имеется/отсутствует	0/1/имеется/отсутствует	0/1/имеется/отсутствует	0/1/имеется/отсутствует	0/1/имеется/отсутствует	0/1/имеется/отсутствует	0/1/имеется/отсутствует	0/1/имеется/отсутствует	0/1/имеется/отсутствует	0/1/имеется/отсутствует	0/1/имеется/отсутствует	
1													
2													
3													
....													
31													

Каждая линия соответствует дню месяца; дневник заполняется на всем протяжении периода обострения. Симптомы оцениваются как «имеются» (1) или «отсутствуют» (0); должен использоваться отдельный дневник для каждого месяца. Если обострения не было в течение месяца, дневник остается незаполненным; отмечаются только те симптомы, которые связаны с аутовоспалительным заболеванием.

Ключ (интерпретация):

Общая оценка индекса AIDAI <9 баллов позволяет разделить неактивных пациентов от активных пациентов (с общей оценкой индекса ≥ 9 баллов).

Приложение Г6. Международная шкала тяжести семейной средиземноморской лихорадки

Название на русском языке: Международная шкала тяжести семейной средиземноморской лихорадки

Оригинальное название (если есть): нет

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Demirkaya E, Acikel C, Gul A, Gattorno M, Ben-Chetrit E, Ozdogan H, Hashkes P, Polat A, Livneh A, Ozen S. PReS-FINAL-2328 Development and initial validation of international severity scoring system for familial Mediterranean fever (ISSF). Ann Rheum Dis 2016 Jun;75(6):1051-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208671. Epub 2016 Jan 28.

Тип (подчеркнуть): - шкала оценки

	Критерий	Баллы
1.	Хронические последствия (включая амилоидоз, задержку роста, анемию, спленомегалию)	1
2.	Органная дисфункция (нефротическая протеинурия)	1
3.	Органная недостаточность (очаговая, почечная и др.)	1
4a.	Частота приступов (среднее количество приступов от 1 до 2 в месяц)	1
4b.	Частота приступов (среднее количество приступов более 2 в месяц)	1
5.	Повышенные острофазовых маркеров (СРБ, САА, СОЭ, фибриногена) во время межприступного периода, через 2 недели после последнего приступа (не менее двух раз с интервалом 1 месяц)	1
6.	Вовлечение более двух локализаций во время одного острого приступа (перикардит, плеврит, перитонит, синовит, повышение печеночных ферментов, поражение мошонки, вагинит, миалгия и др.)	1
7.	Более двух различных типов приступов в течение болезни (изолированная лихорадка, перикардит, плеврит, перитонит, синовит, повышение печеночных ферментов, поражение мошонки, вагинит, миалгия и др.)	1
8.	Продолжительность приступов (более 72 ч минимум за три приступа в год)	1
9.	Боль в ногах при напряжении (боль после стояния и / или упражнений, за исключением других причин)	1

Ключ (интерпретация):

Оценка тяжести осуществляется путем подсчета суммы баллов по каждому из параметров.

Результат: 3–5 баллов -«легкое», 6–8 –«умеренной тяжести», и ≥ 9 – «тяжелое заболевание».

Приложение Г7. Оценка тяжести течения семейной средиземноморской лихорадки по Pras et al.

Название на русском языке: Оценка тяжести течения семейной средиземноморской лихорадки по Pras et al.

Оригинальное название (если есть): нет

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Pras E, Livneh A, Balow Jr JE, Pras E, Kastner DL, Pras M, Langevitz P. Clinical differences between North African and Iraqi Jews with familial Mediterranean fever. Am J Med Genet. 1998;75(2):216–9.

Тип (подчеркнуть): - индекс

Параметр	Значение	Балл
Возраст начала заболевания (лет)	>31	0
	21-31	1
	11-20	2
	6-10	3
	<6	4
Количество приступов в месяц	<1	1
	1-2	2
	>2	3
Артрит	острый	2
	хронический	3
Эризипелоидоподобная эритема		2
Амилоидоз		3
Доза Безвременника осеннего семян экстракта/колхицина (мг/сутки)	1	1
	1,5	2
	2	3
	>2	4

Ключ (интерпретация):

Оценка тяжести осуществляется путем подсчета суммы баллов по каждому из параметров.

Результат: 3-5 баллов – «легкое», 6-8 – «умеренной тяжести», и ≥ 9 – «тяжелое заболевание».

Приложение Г8. Индекс повреждений при аутовоспалительных заболеваниях (ADDI)

Название на русском языке: Индекс повреждений при аутовоспалительных заболеваниях

Оригинальное название (если есть): Autoinflammatory Disease Damage Index

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): TER HAAR NM, van DELFT ALJ, ANNINK KV et al.: In silico validation of the Autoinflammatory Disease Damage Index. Ann Rheum Dis 2018; 77: 1599-605.

Тип (подчеркнуть): - индекс

Подверженные системы	*Степень тяжести	**Счёт
Репродуктивная система:		Максимум 2
Недостаточность репродуктивной функции/бесплодие		2
Аменорея		1
Почечная составляющая/амилоидоз		Максимум 6
Амилоидоз	Ограниченный/Обширный	2/3
Протеинурия		1
Почечная недостаточность	Умеренная/Тяжёлая	2/3
Отклонения в развитии		Максимум 3
Отставание в росте		2
Задержка полового созревания		1
Серозные		Максимум 1
Серозное рубцевание		1
Неврологические		Максимум 6
Задержка развития		2
Нарушение когнитивных функций		3
Повышенное внутричерепное давление		2
Вовлечение центральной нервной системы		3
Слух		Максимум 2
Потеря слуха	Умеренная/Тяжёлая	½
Зрение		Максимум 3
Вовлечение органов зрения	Лёгкое/Умеренное/Тяжёлое	1/2/3
Опорно-двигательный аппарат		Максимум 4
Ограничение подвижности суставов		2
Деформация костей		2
Остеопороз		1
Боль в костях/мышцах		1
Общий счёт индекса ADDI определяется как сумма 8 категорий (максимум 27)		

***Степень тяжести:** счёт зависит от тяжести повреждения. **Амилоидоз:** ограниченный, затрагивает один орган; обширный, затрагивает более одного органа. **Почечная недостаточность:** умеренная, СКФ в пределах 15 и 60 мл/мин/1,73 м²; тяжёлая, СКФ <15 мл/мин/1,73 м², диализ или трансплантация. **Потеря слуха:** умеренная, нарушения слуха, не требующие использования слухового аппарата или кохлеарного импланта; тяжёлая, нарушения слуха, требующие использования слухового аппарата или кохлеарного импланта. **Вовлечение органов зрения:** легкое, нарушения, не приводящие к нарушению зрения; умеренное, нарушения, приводящие к нарушению зрения; тяжёлые, практическая слепота.

****Счёт,** который присваивается согласно повреждению системы. Для тех систем, для которых существует шкала степени тяжести, наименьшее значение счёта приведено для легкой степени проявления, наибольшее значение – для тяжёлой. Для каждой категории счёт лимитирован максимальным значением.

Словарь терминов:

Аменорея: первичная аменорея - отсутствие менархе к возрасту 16 лет или отсутствие менархе в течение 5 лет после телархе у женщин. Вторичная аменорея - отсутствие менструации в течение последовательных 6 месяцев и более у женщин, у которых ранее были менструации.

Амилоидоз: симптоматический амилоидоз, подтвержденный окраской срезов тканей Конго красным или амилоид P(SAP) сцинтиграфией.

Деформация костей: деформация костей или гипертрофия, подтвержденные клинически и/или посредством визуализирующих исследований.

Вовлечение центральной нервной системы: очаговый неврологический дефицит (грубый и / или небольшой сенсомоторный), общий дефицит (например, память, поведение), судороги и спинномозговая симптоматика. Нейропсихиатрические расстройства, не связанные с заболеванием, не должны оцениваться

Когнитивные расстройства: необходимость специального обучения ввиду нарушения когнитивных функций или IQ <70 согласно нейрофизиологической оценке или других эквивалентных систем.

Задержка развития: неспособность достичь возрастных этапов в развитии, включая язык/речь, моторные, социальные / эмоциональные и когнитивные этапы.

Повышенное внутричерепное давление: признаки и/или симптомы повышенного внутричерепного давления, подтвержденные соответствующими методами.

Задержка роста: определяется как наличие по крайней мере двух из трёх следующих признаков:

- Рост меньше, чем третий процентиль или -2 стандартных отклонения (SD) от характерного для данного возраста
- Скорость роста ниже, чем третий процентиль или -2 SD от характерного для данного возраста
- Пересечение не менее 2 центилей (5%, 10%, 25%, 50%, 75%, 90%, 95%) на графике роста

Для пациентов старше 18 лет: патологический низкий рост (например, ниже 3-го процентиля или -2 стандартных отклонений для нормальной популяции).

Потеря слуха: нейросенсорные нарушения слуха, подтвержденные аудиометрией или другой соответствующей возрасту методологией, или потребность в слуховых аппаратах или кохлеарном имплантате.

Бесплодие: заболевание репродуктивной системы, определяемое неспособностью достичь клинической беременности после 12 месяцев или более регулярного незащищенного полового акта, не из-за известных нарушений у здорового партнёра.

Ограничение подвижности суставов: фиксированное ограничение в нормальном диапазоне движений суставов, влияющих на функцию, с или без деструктивной артропатии или аваскулярного некроза.

Скелетно-мышечная боль: невоспалительная мышечно-скелетная боль, ухудшающая повседневную деятельность

Повреждение органов зрения: повреждение органов зрения (например, атрофия зрительного нерва, повышенное внутриглазное давление или катаракта), подтвержденное офтальмологом, с нарушением зрения или без него

Остеопороз: снижение минеральной плотности кости с коллапсом позвоночника и / или патологическими переломами, подтвержденными методами визуализации, которые могут включать денситометрию кости. Требуется, как доказательств снижения плотности кости, так и ломкости, «низкая плотность кости» сама по себе недостаточна

Протеинурия: стойкое соотношение белка и креатинина в моче >20 мг / ммоль в первой утренней моче; и / или суточная экскреция белка $> 0,3$ г / 24 ч или отношение альбумина мочи к креатинину > 15 мг/ммоль.

Задержка полового созревания: стадия Таннера ниже -2 SD для возраста или ниже 3-го перцентиля для возраста или любая стадия Таннера после фармакологической индукции.

Почечная недостаточность: скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл / мин/1,73 м², диализ или трансплантация.

Рубцевание серозных оболочек: симптоматические спайки или фиброз, затрагивающие перикард, плевру, брюшину и / или забрюшинное пространство, подтвержденное методами визуализации, эндоскопией или хирургией.

Приложение Г9. Критерии стадии неактивной болезни/ремиссии

Название на русском языке: Критерии стадии неактивной болезни/ремиссии, (С. Wallace et al., 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. – №. 7. – С. 929-936.

Содержание (шаблон), ключ (интерпретация):

1. Отсутствие суставов с активным артритом
2. Отсутствие лихорадки, сыпи, серозита, спленомегалии или генерализованной лимфаденопатии
3. Отсутствие активного увеита
4. Нормальный показатель СОЭ и (или) СРБ
5. Отсутствие активности болезни, по общей оценке, врача (по ВАШ);
- 6 Длительность утренней скованности 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 мес подряд без противоревматических препаратов.

Показатель «Продолжительность ремиссии» выражается в месяцах, прошедших с момента наступления неактивной фазы болезни.

Приложение Г10. Индекс активности болезни в 71 суставе (JADAS71)

Название на русском языке: Индекс активности болезни в 71 суставе; Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS71)

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. – №. 5. – С. 658-666.

Тип (подчеркнуть): индекс

Содержание (шаблон):

- Число суставов с активным артритом
- Оценка активности болезни врачом по 100 мм ВАШ; 0 – минимальная активность, 10 см – максимальная активность, см приравнивается баллам
- Оценка состояния здоровья родителем/пациентом по 100 мм ВАШ; 0 см – очень хорошее состояние, 10 см – очень плохое состояние, см приравнивается 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 баллов, а более 120 мм/ч – 10 баллов.

Ключ (интерпретация):

Итоговый индекс JADAS71 рассчитывается как сумма всех показателей (0-101).

Стадии неактивной болезни соответствует индекс JADAS71 <1 балла.