



МИНИСТЕРСТВО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Утверждено решением Правления  
(Протокол № 8 от «10» июня 2021 г.)

Президент \_\_\_\_\_ Е.И.Алексеева



*Клинические рекомендации*

## **Юношеский артрит с системным началом**

Кодирование по Международной М08.2  
статистической классификации  
болезней и проблем, связанных  
со здоровьем:

Возрастная группа: дети от 0 до 18 лет

Год утверждения: 2021 (пересмотр каждые 3 года)

Разработчик клинической рекомендации:

- Ассоциация детских ревматологов

**Утверждены**  
Ассоциацией детских ревматологов  
10 июня 2021 г.

**Одобрены**  
Научно-практическим советом Министерства  
Здравоохранения Российской Федерации

## Оглавление

Список сокращений.....	4
Термины и определения.....	6
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний).....	8
1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	8
1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	8
1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	9
1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ).....	9
1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	11
1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	11
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.....	11
2.1. Обследование пациентов с подозрением на юношеский артрит с системным началом.....	11
2.1.1. Жалобы и анамнез.....	11
2.1.2. Физикальное обследование.....	13
2.1.3. Лабораторные диагностические исследования.....	19
2.1.4. Инструментальные диагностические исследования.....	23
2.1.4. Иные диагностические исследования.....	28
2.1.5. Критерии установления диагноза «Юношеский артрит с системным началом».....	30
2.2. Обследование пациентов с подозрением на гемофагоцитарный синдром.....	30
2.2.1. Физикальное обследование при подозрении на гемофагоцитарный синдром.....	31
2.2.2. Лабораторные диагностические исследования.....	33
2.2.3. Инструментальные диагностические исследования.....	34
2.2.4. Иные диагностические исследования.....	35
2.2.5. Критерии установления диагноза «Вторичный гемофагоцитарный синдром».....	36
2.3. Обследование пациентов с подтвержденным диагнозом юношеский артрит с системным началом в стадии активной болезни с целью назначения/коррекции терапии.....	36
2.3.1. Лабораторные диагностические исследования.....	36
2.3.2. Инструментальные диагностические исследования.....	40
2.3.3. Иные диагностические исследования.....	43
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения.....	45
3.1.1. Юношеский артрит с системным началом с активными системными проявлениями и разной степенью активности артритом.....	45
3.1.2. Юношеский артрит с системным началом без активных системных проявлений и разной степенью активности артритом.....	54
3.1.3. Юношеский артрит с системным началом с гемофагоцитарным синдромом.....	63
3.1.4. Основные принципы лечения ювенильного идиопатического артрита (Педиатрическая Ревматологическая Европейская Ассоциация, PRES).....	65
3.2. Хирургическое лечение.....	66
3.3. Немедикаментозное лечение.....	67
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов.....	67
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....	69
5.2. Контрольное обследование пациентов с юношеским артритом с системным началом в условиях стационара/дневного стационара, иницировавшего назначение ГИБП/иммунодепрессанта. ....	71
5.2.1. Лабораторные диагностические исследования.....	71

5.2.2. Инструментальные диагностические исследования .....	80
5.2.3. Иные диагностические исследования .....	86
5.3. Контрольное обследование в рамках диспансерного наблюдения в амбулаторно-поликлинических условиях .....	89
5.4. Онконастороженность у пациентов с юношеским артритом с системным началом в условиях лечения ГИБП/иммунодепрессантами .....	101
6. Организация оказания медицинской помощи .....	104
6.1. Показания к госпитализации и выписке пациентов .....	104
6.2. Нормативно-правовые документы, в соответствии с которыми оказывается медицинская помощь детям с юношеским артритом с системным началом: .....	106
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) .....	107
7.1 Исходы и прогноз .....	108
Критерии оценки качества медицинской помощи .....	109
Организационно-технические условия оказания медицинской помощи .....	109
Таблица 1. Критерии оценки качества первичной диагностики для установления диагноза юношеский артрит с системным началом .....	109
Таблица 2. Критерии оценки качества диагностики гемофагоцитарного синдрома .....	114
Таблица 3. Критерии оценки качества обследования пациентов с установленным диагнозом юношеский артрит с системным началом перед назначением/коррекцией противоревматической терапии .....	116
Таблица 4. Критерии оценки качества лечения юношеского артрита с системным началом с активными системными проявлениями и разной степенью активности артритом .....	120
Таблица 5. Критерии оценки качества лечения юношеского артрита с системным началом без активных системных проявлений и разной степенью активности артритом .....	126
Таблица 6. Критерии оценки качества лечения юношеского артрита с системным началом с гемофагоцитарным синдромом .....	132
Таблица 7. Критерии оценки качества контрольного обследования пациентов с юношеским артритом с системным началом в условиях стационара/дневного стационара, инициировавшего назначение ГИБП/иммунодепрессанта .....	134
Таблица 8. Критерии оценки качества контроля диспансерного наблюдения пациентов с юношеским артритом с системным началом в амбулаторно-поликлинических условиях .....	140
Таблица 9. Критерии оценки качества контроля безопасности лечения иммунодепрессантами/ГИБП юношеского артрита с системным началом .....	147
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке к пересмотру клинических рекомендаций .....	167
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций .....	167
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата .....	170
Приложение Б. Алгоритмы действий врача .....	203
Приложение В. Информация для пациента .....	210
Приложение Г1. Оценка эффективности терапии .....	223
Приложение Г2. Визуальная аналоговая шкала (ВАШ) .....	227
Приложение Г3. Критерии активности болезни Американской коллегии ревматологов (АКР, 2011) .....	227
Приложение Г4. Индекс активности болезни в 71 суставе Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS71) .....	229
Приложение Г6. Расшифровка примечаний .....	230

## **Список сокращений**

**АКР** – Американская коллегия ревматологов

**АКРпеди** – Педиатрические критерии Американской коллегии ревматологов

**АНФ** – Антинуклеарный фактор

**АНЦА** – Антинейтрофильные цитоплазматические антитела (антитела к цитоплазме нейтрофилов)

**АЦЦП** – Антитела к циклическому цитруллинсодержащему пептиду

**ВАШ** – Визуальная аналоговая шкала

**ВЗК** – Воспалительные заболевания кишечника

**ГИБП** – Генно-инженерные биологические препараты

**ГКС** – Глюкокортикостероиды

**ГФС** – Гемофагоцитарный синдром

**ДНК** – Дезоксирибонуклеиновая кислота

**ЖКТ** – Желудочно-кишечный тракт

**ИЛ** – Интерлейкин

**КТ** – Компьютерная томография

**ЛФК** – Лечебная физкультура

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

**МРТ** – Магнитно-резонансная томография

**НПВП** – Нестероидные противовоспалительные препараты

**ОРИ** – Острая респираторная инфекция

**ПЭТ** – Позитронная эмиссионная томография

**РДС** – Респираторный дистресс-синдром

**РФ** – Ревматоидный фактор

**РФП** – Радиофармпрепарат

**СОЭ** – Скорость оседания эритроцитов

**СРБ** – С-реактивный белок

**сЮИА** – Системный ювенильный идиопатический артрит

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

**УЗИ** – Ультразвуковое исследование

**ФК** – Функциональный класс

**ФНО** – Фактор некроза опухоли

**ЦМВ** – Цитомегаловирус

**ЭГДС** – Эзофагогастродуоденоскопия

**ЭКГ** – Электрокардиография

**ЭхоКГ** – Эхокардиография

**ЮА** – Юношеский артрит

**CINCA** – Младенческое мультисистемное воспалительное заболевание

**FCAS** – Семейная холодовая крапивница

**FMF** – Семейная средиземноморская лихорадка

**HLA-B27** – Антиген B27 главного комплекса гистосовместимости 1 класса

**Ig G, M, A** – Иммуноглобулин G, M, A

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

**MKD** – Мевалоновая ацидурия

**MWS** – Синдром Макла – Уэлса

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

**Per os** – Через рот, перорально

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

**Th** – Т лимфоциты хелперы

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

## Термины и определения

**Ювенильный** [лат. Juvenīlis – молодой, юный] – свойственный молодёжи; молодой, юношеский.

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

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

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

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

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

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

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

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

**Молекулы главного комплекса гистосовместимости I класса (A, B, C)** – представляют пептиды из цитоплазмы на поверхности клетки (включая вирусные пептиды при их наличии). Эти пептиды представляют собой фрагменты белков, разрушенных в протеасомах. Длина пептидов в среднем около 9 аминокислот. Чужеродные антигены привлекают Т-киллеры (также называемые CD8-положительными или цитотоксическими Т-клетками), которые уничтожают клетку-носитель антигена. Молекулы этого класса присутствуют на поверхности всех типов клеток, кроме эритроцитов и клеток трофобласта.

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

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

**Увеит** – воспалительное заболевание сосудистой оболочки глаза.

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

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

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

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

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

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

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

Юношеский артрит с системным началом (син.: системный ювенильный идиопатический артрит, сЮИА; системный юношеский артрит, сЮА) – это артрит одного и более суставов, который сопровождается (или, которому предшествует) подтвержденной перемежающейся лихорадкой продолжительностью не менее 3-х дней в течение минимум 2-х недель в сочетании с одним или более из перечисленных признаков:

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

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

Юношеский артрит с системным началом – мультифакторное заболевание с неизвестной этиологией и иммуноагрессивным патогенезом.

Системный ЮА на первой (фебрильной) стадии, до развития стойкого полиартрита рассматривается в большей степени не как аутоиммунное, а как аутовоспалительное заболевание, в развитии которого ведущую роль играет активация врожденного иммунитета. Эффекторными клетками являются макрофаги и нейтрофилы, аутоантитела не выявляются. Для сЮА характерно отсутствие связи с главным комплексом гистосовместимости класса II. В патогенезе сЮА в так называемой фебрильной стадии (без стойкого полиартрита) центральную роль играет активация врожденной иммунной системы и продукция провоспалительных цитокинов активированными макрофагами (интерлейкинов 6, 1, 18 [ИЛ6, ИЛ1, ИЛ18], фактора некроза опухоли [ФНО] альфа, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора [ГКСФ] и др.). С гиперпродукцией провоспалительных цитокинов связывают развитие клинических проявлений болезни (лихорадка, полиморфная сыпь, серозит, увеличение размеров печени, селезенки и лимфатических узлов, деструктивный артрит; гемофагоцитарный синдром [ГФС], остеопороз) и патологических изменений лабораторных показателей (лейкоцитоз, тромбоцитоз, гиперпродукция амилоида А, гаптоглобина, С-реактивного белка [СРБ], фибриногена). Развитие гипохромной анемии связывают с гиперпродукцией ИЛ1 и 6. ИЛ6 стимулирует секрецию гепатоцитами гепсидина, который уменьшает всасывание железа в кишечнике и ингибирует его высвобождение из макрофагов, что является причиной развития дефицита железа для эритропоэза и причиной развития анемии. В



повышенных концентрациях ИЛ6 блокирует выработку адренокортикотропного гормона, кортизола и гормона роста, что приводит к развитию усталости, сонливости, депрессии, когнитивным расстройствам и отставанию в росте у детей с сЮА. С гиперпродукцией провоспалительных цитокинов также ассоциируется развитие вторичного амилоидоза – грозного осложнения сЮА. В так называемой артритической стадии сЮА, сопровождающейся развитием стойкого полиартрита, наряду с активацией врожденного иммунитета, активируется приобретенное звено иммунитета, что сопровождается пролиферацией Th17 лимфоцитов, гиперпродукцией ИЛ17, ИЛ1, ФНО-альфа и др. провоспалительных цитокинов, вырабатываемых при активации адаптивного звена иммунитета [1].

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

Истинная распространенность сЮА не известна. В Европе она составляет 0,3-0,8 на 100 000 детей в возрасте до 16 лет. Доля сЮА в структуре юношеского артрита составляет от 5% до 15% в Северной Америке и Европе, 50% – в Японии. В Регистре Министерства здравоохранения Российской Федерации зарегистрировано 963 ребенка с сЮА, что составляет 5,5% в структуре юношеского артрита. сЮА развивается у детей в возрасте от 0 до 18 лет. Пик заболеваемости приходится на возраст 1-5 лет. Мальчики и девочки болеют с одинаковой частотой. Сезонность не прослеживается [1–3].

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

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

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

- степень активности заболевания (0–3) на фоне терапии/без терапии, отсутствие/наличие нарушения функции разной степени выраженности (функциональный класс [ФК] 1–4);
- рентгенологическая стадия (1–4), отсутствие/наличие прогрессирования заболевания; отсутствие/наличие обострений заболевания (число обострений в год);
- необходимость коррекции терапии, возможность достижения ремиссии только при применении иммуносупрессивной терапии препаратами нескольких (2 и более)

фармакотерапевтических групп (за исключением нестероидных противовоспалительных препаратов [НПВП]), в том числе генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП);

— наличие осложнений заболевания, осложнений от проводимой медикаментозной терапии.

#### **Примеры диагнозов:**

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

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

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

Американская коллегия ревматологов (АКР, 2013) выделяет следующие варианты заболевания [4]:

- системный ЮИА (юношеский артрит с системным началом) с активными системными проявлениями и артритом разной степени выраженности;
- системный ЮИА (юношеский артрит с системным началом) без активных системных проявлений и артритом разной степени выраженности;
- системный ЮИА с ГФС [5].

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

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

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

### **2.1 Обследование пациентов с подозрением на юношеский артрит с системным началом**

#### **2.1.1. Жалобы и анамнез**

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

- Рекомендуется провести анализ гинекологического и акушерского анамнеза матерей всех пациентов с подозрением на сЮА с целью выявления факторов, предрасполагающих к развитию заболевания [1,6,7].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** выяснение наличия урогенитальных и других инфекций (хламидийной, микоплазменной, цитомегаловирусной, герпетической, вируса Эпштейна-Барр и др.), которые могут быть триггерами сЮА у ребенка, до и во время беременности. Данные о

*течении предыдущих беременностей. Необходимо выяснить, имели ли место внутриутробная гибель плода, хроническое невынашивание беременности, преждевременные роды, первичное или вторичное бесплодие. Все эти патологии могут быть следствием внутриутробного инфицирования плода, в частности вирусной и бактериальной инфекцией. Данные о течении настоящей беременности (вредности, с которыми мать имела дело во время беременности, гестозы первой и второй половины, угрозы прерывания на ранних и поздних сроках, анемия беременных, перенесенные заболевания во время беременности). Данные о течении родов (своевременность родов, длительность безводного промежутка, длительность первого и второго периодов родов, характер околоплодных вод, своевременность отделения плаценты и ее качество).*

- Рекомендуется провести анализ анамнеза жизни всем пациентам с целью выявления факторов, предрасполагающих к развитию заболевания [1,7,8].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

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

- Рекомендуется провести анализ наследственного анамнеза всем пациентам с целью выявления факторов, предрасполагающих к развитию заболевания [1,7,8].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

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

- Рекомендуется провести анализ анамнеза заболевания всем пациентам с целью выявления особенностей течения патологического процесса [1,6,7].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** *оценить характер дебюта (острый или подострый, с поражением или без поражения суставов); возможные триггерные факторы заболевания. Для сЮА характерно,*

как правило, острое начало. Триггерными факторами чаще всего являются респираторная, кишечная инфекция, физический или психологический стресс, переохлаждение, инсоляция, травма. Необходимо выяснить получал ли пациент антибактериальные препараты и/или глюкокортикоидные гормоны: какие, какова была их доза и продолжительность приема.

### 2.1.2. Физикальное обследование

- Всем пациентам рекомендуется проводить термометрию с целью оценки выраженности и характера лихорадки [1,6,7].

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

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

- Всем пациентам рекомендуется провести оценку общего состояния с целью последующего динамического мониторинга [1,6,7].

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

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

- Всем пациентам рекомендуется провести осмотр кожных покровов для выявления сыпи и признаков васкулита [1,6,7,9].

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

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

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

- Всем пациентам рекомендуется провести осмотр и пальпацию лимфатических узлов для выявления их поражения [1,6,7].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

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

- Всем пациентам рекомендуется провести анализ жалоб, осмотр, перкуссию и пальпацию органов сердечно-сосудистой системы для выявления физикальных признаков ее поражения [1,6,7].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

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

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

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

*Эндокардит для сЮА не характерен.*

- Всем детям пациентам рекомендуется провести анализ жалоб, осмотр, перкуссию и пальпацию органов дыхательной системы для выявления физикальных признаков ее поражения [1,6,7].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

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

- Всем пациентам рекомендуется провести анализ жалоб, осмотр, перкуссию и пальпацию органов пищеварительной системы для выявления физикальных признаков ее поражения [1,6,7].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

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

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

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

- Всем пациентам рекомендуется провести осмотр суставов для выявления активного артрита [1,6,7,9,10].

### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

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

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

- Всем пациентам рекомендуется проверить объем пассивных и активных движений в суставах для выявления функциональной недостаточности [1,6,7].

### **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, растягнуть 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.*

- Всем пациентам рекомендуется оценить походку для выявления характера ее нарушения [1,6,7].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** варианты походки:

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

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

- Всем пациентам рекомендуется провести осмотр мышечной системы для выявления характера ее поражения [1,6,7].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

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

- Рекомендуется у всех пациентов, особенно с активными системными проявлениями без стойкого суставного синдрома, перед назначением противоревматической терапии исключить заболевания, которые могут протекать с похожей клинической симптоматикой [1,6,7,11].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** заболевания, которые следует исключить при постановке диагноза: злокачественные новообразования (нейробластому, солидные опухоли, гемобластозы, лимфопролиферативные заболевания); аутовоспалительные синдромы; ВЗК; другие ревматические болезни (системная красная волчанка, дерматополимиозит, узелковый полиартериит, болезнь Кавасаки, саркоидоз, болезнь Кастлемана); иммунодефицитные

состояния; инфекционные заболевания (острый воспалительный ответ, туберкулез, бактериальный эндокардит, острую ревматическую лихорадку, иерсиниоз, сальмонеллёз, болезнь кошачьей царапины, токсоплазмоз, болезнь Лайма, боррелиоз, лейшманиоз, микоплазменную инфекцию, инфекции, вызванные цитомегаловирусом, вирусом Эпштейна-Барр и др.); токсико-аллергические реакции на лекарственные препараты.

### **2.1.3. Лабораторные диагностические исследования**

- Всем пациентам рекомендуется проведение общего (клинического) анализа крови развернутого для оценки активности заболевания и выявления патологических изменений [1,6,7,11].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

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

- Всем пациентам рекомендуется исследование коагулограммы (ориентировочное исследование системы гемостаза) для оценки состояния системы гемостаза [12–16].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)**

**Комментарии:** определяются: активность антитромбина III; уровень плазминогена и фибриногена, концентрация Д-димера, уровень растворимых фибринмономерных комплексов в крови, протромбиновое (тромбопластиновое) время в крови или в плазме, активированное частичное тромбопластиновое время, тромбиновое время в крови, фактор фон Виллебранда. Для сЮА характерны изменения в системе гемостаза по типу гипокоагуляции и гиперкоагуляции, для ГФС – гипокоагуляция.

- Рекомендуется проведение тромбоэластографии всем пациентам с признаками тромбоза и гипокоагуляции для оценки выраженности нарушений в системе гемостаза, степени риска развития тромбоза и кровотечения [12,14,15].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

- Всем пациентам рекомендуется проведение анализа крови биохимического общетерапевтического для установления диагноза и исключения других ревматических и неревматических болезней [1,6,7,11].

### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

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

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

- *Всем пациентам рекомендуется определение уровня иммуноглобулинов крови, содержания антител к антигенам ядра клетки и ДНК; антистрептолизина-О в сыворотке крови; ревматоидного фактора (РФ), антител к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА), антицентромерных антител в крови, антител к РНК, антител к циклическому цитрулиновому пептиду (АЦПП) в крови; антител к Sm-антигену; антител к Scl-70, уровня С3, С4 фракции комплемента; СРБ в сыворотке крови для исключения других ревматических болезней, инфицированности  $\beta$  гемолитическим стрептококком группы А, определения активности болезни [1,6,7,11].*

### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** *при сЮА уровень иммуноглобулинов крови М и G, С3, С4 фракций комплемента в пределах нормы или повышен; уровень СРБ сыворотки крови значительно повышен. Содержание антител к антигенам ядра клетки и ДНК; РФ, АНЦА, антицентромерных антител, антител к РНК, АЦПП; антител к Sm-антигену, антител к Scl-70 не повышено. Повышение уровня антистрептолизина-О в сыворотке крови свидетельствует об острой или хронической стрептококковой инфекции, и никак не исключает наличие сЮА.*

- *Всем пациентам рекомендуется определение HLA-антигенов (антигена HLA-B27) для исключения спондилоартропатий, ассоциированных с HLA-B27 [1,7,8].*

### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

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

- Всем пациентам рекомендуется проведение общего (клинического) анализа мочи для исключения болезней почек, других ревматических, неревматических болезней и ятрогенных осложнений [1,6,7].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** микро- макрогематурия может быть следствием токсического влияния НПВП и метотрексата на почки; протеинурия может быть проявлением амилоидоза почек. При сЮА, как правило, изменений нет.

- Всем пациентам рекомендуется проведение комплекса исследований для диагностики криопирин-ассоциированных синдромов и других аутовоспалительных синдромов с целью их исключения [17].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

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

- Всем пациентам рекомендуется исследование уровня прокальцитонина в крови для исключения сепсиса [18–20].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)**

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

- Всем пациентам рекомендуется проведение иммунофенотипирования периферической крови для выявления субпопуляционного состава лимфоцитов (основных) для исключения иммунодефицитных состояний [21].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** специфических изменений при сЮА нет.

- Всем пациентам 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 для исключения инфицированности микобактериями туберкулеза [22–27].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)**

- Всем пациентам 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 для исключения инфекционного процесса, который может протекать с клинической картиной, похожей на сЮА [28].

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

- Всем пациентам 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 исключения инфекционного процесса, который может протекать с клинической картиной похожей на сЮА [28].

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

- Пациентам, у которых есть анамнестические данные о походе в лес, проживании в районах, эндемичных по распространению клеща, укусе клеща, 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 для исключения боррелиоза [29].

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

- Всем пациентам 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 для исключения заболеваний, вызванных вирусами герпетической группы [30,31].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)**

- Пациентам, у которых есть данные о наличии контакта с животными, рекомендуется молекулярно-биологическое исследование крови на токсоплазмы (*Toxoplasma gondii*) для исключения токсоплазмоза, лейшманиоза [32].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

- Всем пациентам рекомендуется проведение микробиологического (культурального) исследования слизи с миндалин и задней стенки глотки на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы для исключения контаминации носоглотки патогенной и условно-патогенной флорой [28].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

- Всем пациентам рекомендуется проведение микробиологического (культурального) исследования крови и мочи на стерильность для исключения острого воспалительного ответа (сепсиса) и бактериемии [18–20].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

- Всем пациентам рекомендуется проводить исследование уровня кальпротектина в кале для исключения ВЗК [33–35].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)**

### **2.1.4 Инструментальные диагностические исследования**

- Всем пациентам рекомендуется проведение комплексного ультразвукового исследования (УЗИ) внутренних органов для выявления увеличения размеров и изменения паренхимы печени и селезенки, лимфаденопатии [1,7,8].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

- Всем пациентам рекомендуется проведение эхокардиографии (ЭхоКГ) для оценки состояния сердца [1,6,7,36].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

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

поражаются. В случае наличия поражения эндокарда необходимо исключать острую ревматическую лихорадку, септический эндокардит.

- Всем пациентам рекомендуется регистрация ЭКГ для оценки состояния функции сердца [1,6,7,36].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

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

- Всем пациентам рекомендуется проведение УЗИ пораженных суставов для оценки выраженности выпота в полость сустава, состояния синовиальной оболочки, хряща [1,6,7].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

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

- Всем пациентам с поражением суставов рекомендуется проведение рентгенографии/компьютерной томографии (КТ) пораженных суставов для выявления деструктивных изменений костной ткани суставов, типичных и нетипичных для сЮА с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям [1,6,7].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** при сЮА выявляются: остеопороз, деструктивные изменения костных структур, изменение суставной щели, целостность суставных поверхностей костей, составляющих сустав, наличие эрозий, узурации суставных поверхностей, кисты, очаги некроза костной ткани, подвывихи, переломы, остеофиты, кальцинаты и др. Необходимо одновременное исследование симметричных суставов. Изменения хрящевой и костной ткани выявляются у большинства пациентов. При рентгенологическом обследовании через 2 года после дебюта болезни у 30% пациентов обнаруживают сужение суставных щелей, у 35% – эрозии, у 10% – нарушение роста костей. Ранние рентгенологические изменения развиваются в лучезапястных, тазобедренных и плечевых суставах. Через 6,5 лет у 39% пациентов выявляется сужение суставных щелей, у 64% – эрозии, у 25% – нарушение роста костей. При агрессивном течении сЮА развивается анкилоз в лучезапястных и апофизальных суставах шейного отдела позвоночника, а также асептический некроз тазобедренных суставов.



- Пациентам с моноартритом или поражением двух суставов рекомендуется проведение КТ пораженных суставов для исключения туберкулеза костей, остеомиелита, доброкачественных и злокачественных опухолей, метастазов в кости с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям [22,25,37,38].

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

- Всем пациентам рекомендуется проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) пораженных суставов с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям с внутривенным контрастированием для исключения травматического повреждения сухожильно-связочного аппарата, менисков, опухолей, для выявления роста паннуса, патологических изменений синовиальной оболочки и хряща на ранних стадиях сЮА [1,7,8,39].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

- Всем пациентам рекомендуется проведение эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) с биопсией желудка/двенадцатиперстной кишки с определением *Helicobacter pylori* для исключения воспалительных заболеваний верхних отделов ЖКТ, связанных с *Helicobacter pylori* и/или с применением НПВП, и/или глюкокортикостероидов (ГКС) с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям [40].

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

- Всем пациентам рекомендуется проведение ЭГДС с биопсией пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, тощей кишки с патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) препарата, пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, тонкой кишки для исключения ВЗК (болезни Крона) с поражением верхних отделов ЖКТ с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям [34,41].

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

- Всем пациентам рекомендуется проведение колоноскопии, с биопсией и патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) препарата толстой кишки для исключения ВЗК с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) [34,35].

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

- Пациентам с клиническими признаками ВЗК и/или в значительной мере повышенным кальпротектином в кале при отсутствии изменений по данным ЭГДС и колоноскопии рекомендуется проведение тонкокишечной эндоскопии видеокапсульной для исключения ВЗК с изолированным поражением тонкого кишечника [34].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

- Всем пациентам рекомендуется проведение КТ органов грудной полости для исключения других ревматических болезней, онкологических/онко-гематологических/лимфопролиферативных заболеваний, туберкулеза с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям [22,37].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

- Всем пациентам 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 для исключения онкологических/онко-гематологических/лимфопролиферативных заболеваний, туберкулеза, абсцессов [22,37].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

- Всем пациентам на этапе установления диагноза до назначения ГКС и/или иммунодепрессанта, и/или ГИБП рекомендуется получение цитологического препарата костного мозга путем пункции и гистологического препарата костного мозга с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) с цитологическим исследованием мазка костного мозга (миелограмма), патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов для исключения онкологических/онко-гематологических/лимфопролиферативных заболеваний/метастатического поражения костного мозга, ГФС [38].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** в случае применения ГКС или иммунодепрессантов исследование проводится не ранее, чем через 2 недели после их отмены. Всем пациентам с выраженным увеличением размеров периферических и/или внутригрудных, и/или внутрибрюшных лимфатических узлов на этапе установления диагноза до назначения ГКС и/или иммунодепрессанта, и/или ГИБП рекомендуется проведение биопсии лимфатического узла (периферического, по показаниям — внутрибрюшного, внутригрудного) с цитологическим исследованием препарата тканей лимфоузла и патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного)

*материала лимфоузла для исключения гемобластозов, лимфопролиферативных заболеваний, метастатического поражения лимфатического узла.*

- Пациентам с выраженной артралгией, миалгией, осалгией, деструктивными изменениями в костях, инфильтратами в подкожно-жировой клетчатке, очагами в паренхиматозных органах, головном мозге, спинном мозге рекомендуется проведение позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ), совмещенной с КТ с опухолетропными радиофармпрепаратами (РФП) с контрастированием, при необходимости, ПЭТ всего тела с опухолетропными РФП с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям для исключения онкологических/онкогематологических/лимфопролиферативных заболеваний [38].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

- Пациентам с очагами деструкции в костях, не типичными для сЮА рекомендуется проведение сцинтиграфии полипозиционной костей с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям для исключения злокачественных и доброкачественных опухолей костей и метастатического поражения костей [38].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

- Всем пациентам на этапе обследования, до назначения ГКС, и/или иммунодепрессанта, и/или ГИБП рекомендуется проведение трепанобиопсии костей таза с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) под контролем КТ 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 для исключения онкологических/онкогематологических/ лимфопролиферативных заболеваний/метастатического поражения костного мозга [38].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

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

- Пациентам с очагами деструкции в костях, не типичных для сЮА, рекомендуется проведение биопсии кости с применением анестезиологического пособия (включая

раннее послеоперационное ведение) с патологоанатомическое исследованием биопсийного (операционного) материала кости для исключения злокачественных, доброкачественных опухолей и метастатического поражения костей [38].

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

#### **2.1.4. Иные диагностические исследования**

- Пациентам, у которых по результатам обследований заподозрено онкологическое или онко-гематологическое заболевание, для их исключения рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача онколога-гематолога детского первичный [38].

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

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

- 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 рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-фтизиатра первичный для исключения туберкулеза [22,25].

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

- Пациентам с объемными и деструктивными изменениями, а также с деформациями в костях, не типичными для сЮА рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-ортопеда травматолога первичный [1].

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

- Всем пациентам рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача - оториноларинголога первичный для выявления очагов хронической инфекции ЛОР органов [28].

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

- Всем пациентам рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный для выявления поражения органа зрения [1,9].

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

**Комментарии:** *в обязательном порядке необходимо проведение биомикроскопии глаза.*

- Всем пациентам рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача - детского стоматолога первичный для определения состояния ротовой полости [7,8].

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

- Пациентам с неврологической симптоматикой, отставанием в психомоторном развитии, психотическими реакциями рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный с целью исключения патологии центральной и периферической нервной системы, в том числе при злокачественных и доброкачественных новообразованиях [7,8].

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

- Пациентам с подозрением на аутовоспалительные синдромы рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-сурдолога оториноларинголога первичный и проведение аудиограммы для исключения/подтверждения наличия тугоухости [17].

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

- Пациентам с множественными малыми аномалиями развития, синдромом дисплазии соединительной ткани, с подозрением на аутовоспалительные синдромы рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-генетика первичный для решения вопроса о проведении молекулярно-генетического исследования с целью исключения наследственных заболеваний/моногенных аутовоспалительных синдромов [17].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)**

- Всем пациентам с возраста 1 года и их родителям (вне зависимости от возраста ребенка) рекомендуется прием (тестирование, консультация) медицинского психолога первичный для гармонизации процесса формирования детской личности в условиях тяжелого хронического заболевания и оптимизации детско-родительских отношений; повышения

приверженности лечению, сотрудничеству с врачом и медицинским персоналом для достижения ремиссии заболевания; для достижения психологической адаптации в социуме; для разработки индивидуальной программы психологической реабилитации для пациента и его родителей [42].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)**

### **2.1.5. Критерии установления диагноза «Юношеский артрит с системным началом»**

Диагноз «юношеский артрит с системным началом» устанавливается при наличии артрита одного и более суставов, который сопровождается (или, которому предшествует) подтвержденной перемежающейся лихорадкой продолжительностью не менее 3-х дней в течение минимум 2-х недель в сочетании с одним или более из перечисленных признаков:

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

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

- псориаза (в том числе в анамнезе) у пациента или у его родственников первой линии родства (родители, сибсы);
- артрита, ассоциированного с В27 антигеном (HLA-B27) главного комплекса гистосовместимости 1 класса, у мальчиков в возрасте старше 6 лет;
- анкилозирующего спондилита;
- артрита, ассоциированного с энтезитом,
- сакроилиита в сочетании с воспалительными заболеваниями кишечника,
- синдрома Рейтера;
- острого переднего увеита;
- одного из этих заболеваний у родственников первой линии родства;
- положительного РФ класса иммуноглобулинов М (IgM) минимум в 2-х пробах, взятых с интервалом не менее 3 месяцев [5].

### **2.2. Обследование пациентов с подозрением на гемофагоцитарный синдром**

ГФС — осложнение сЮА, опасный гипервоспалительный синдром, завершение тяжелой неконтролируемой реакции, при которой возникает гиперцитокинемия со значительным, но неэффективным иммунным ответом [43]. Это последствие врожденной

или приобретенной неспособности иммунной системы справиться с пусковым механизмом — чаще инфекционным агентом.

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

Распространенность ГФС среди пациентов с сЮА составляет около 10%, однако, субклиническое течение ГФС выявляется у 30-40% пациентов [44,45].

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.

Не всегда представляется возможным установить диагноз ГФС, т.к. его клинические и лабораторные проявления могут быть похожи на обострение сЮА, а также инфекционный процесс [43–46].

### **2.2.1. Физикальное обследование при подозрении на гемофагоцитарный синдром**

- Всем пациентам при подозрении на ГФС рекомендуется оценить выраженность и характер лихорадки [1,44,45].

#### **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.*

- Всем пациентам при подозрении на ГФС рекомендуется провести оценку общего состояния [1,44,45].

#### **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.*

- Всем пациентам при подозрении на ГФС рекомендуется провести осмотр кожных покровов для выявления патологических изменений [1,44,45].

#### **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 макулопапулезной сыпи, эритродермии, отека, панникулита, кореподобной сыпи и пурпуры. Некоторые проявления аналогичны таковым при болезни Кавасаки.

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

- Всем пациентам при подозрении на ГФС рекомендуется провести осмотр лимфатических узлов для выявления патологических изменений [1,44,45].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

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

- Всем пациентам при подозрении на ГФС рекомендуется провести анализ жалоб, осмотр, перкуссию и пальпацию органов сердечно-сосудистой системы для выявления патологических изменений [1,44,45].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

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

- Всем пациентам при подозрении на ГФС рекомендуется провести анализ жалоб, осмотр, перкуссию и пальпацию органов дыхательной системы для выявления патологических изменений [1,44,45].

#### **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.*



- Всем пациентам при подозрении на ГФС рекомендуется провести анализ жалоб, осмотр, перкуссию и пальпацию органов пищеварительной системы для выявления патологических изменений [1,44,45].

#### **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**

- Всем пациентам при подозрении на ГФС рекомендуется проведение общего (клинического) анализа крови развернутого для выявления патологических изменений, характерных для ГФС [1,44,45].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

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

- Всем пациентам при подозрении на ГФС рекомендуется исследование коагулограммы (ориентировочное исследование системы гемостаза) для оценки состояния системы гемостаза [12–16].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)**

**Комментарии:** определяются: активность антитромбина III; уровень пламиногена и фибриногена, концентрация Д-димера, уровень растворимых фибринмономерных комплексов в крови, протромбиновое (тромбопластиновое) время в крови или в плазме, активированное частичное тромбопластиновое время, тромбиновое время в крови, фактор фон Виллебранда. При ГФС повышается уровень Д-димера, продуктов деградации фибрина (ранний доклинический признак), снижается уровень фибриногена.

- Рекомендуется проведение тромбоэластографии всем пациентам с ГФС, признаками тромбоза и гипокоагуляции для оценки выраженности нарушений в системе гемостаза, степени риска развития тромбоза и кровотечения [12,14,15].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

- Всем пациентам при подозрении на ГФС рекомендуется проведение анализа крови биохимического общетерапевтического для выявления патологических изменений, характерных для ГФС [1,44,45].

**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.

- Всем пациентам при подозрении на ГФС рекомендуется исследование уровня прокальцитонина в крови для исключения сепсиса [20].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)**

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

### **2.2.3. Инструментальные диагностические исследования**

- Всем пациентам при подозрении на ГФС рекомендуется проведение комплексного УЗИ внутренних органов для выявления нарастания размеров печени и селезенки, внутрибрюшных лимфатических узлов [44,45].

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

- Всем пациентам при подозрении на ГФС рекомендуется проведение ЭхоКГ для оценки состояния сердца [44,45].

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

- Всем пациентам при подозрении на ГФС рекомендуется регистрация ЭКГ для оценки состояния функции сердца [1,6,7].

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

- Всем пациентам при подозрении на ГФС рекомендуется проведение КТ органов грудной полости для выявления/исключения поражения легких с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям [44,45].

**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).

- Пациентам при подозрении на ГФС и неврологической симптоматикой рекомендуется проведение МРТ головного мозга с применением анестезиологического пособия

(включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям для выявления патологических изменений [44,45].

#### **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).

- При развитии полиорганной недостаточности пациентам при подозрении на ГФС рекомендуется проведение УЗИ и/или МРТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям для выявления органомегалии, свободной жидкости в брюшной полости и малом тазу, определения состояния паренимы печени и почек, селезенки [44,45].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

- Пациентам при подозрении на ГФС 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 для выявления дифференцированных макрофагов, фагоцитирующих гемопаэтические клетки [44,45].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

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

### **2.2.4. Иные диагностические исследования**

- Всем пациентам при подозрении на ГФС и неврологической симптоматикой рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-невролога повторный для оценки состояния центральной и периферической нервной системы [44,45].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

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

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

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

- Всем пациентам при подозрении на ГФС и геморрагическим синдромом рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога повторный с целью оценки состояния сред и оболочек глаза, зрительного нерва, сетчатки и глазного дна [44,45].

**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».**

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 юношеский артрит с системным началом в стадии активной болезни с целью назначения/коррекции терапии**

### **2.3.1 Лабораторные диагностические исследования**

- Рекомендуется проведение общего (клинического) анализа крови развернутого всем пациентам перед назначением/коррекцией терапии для определения активности болезни и нежелательных эффектов НПВП и/или иммунодепрессантов и/или ГИБП [1,7,8].

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

**Комментарии:** *выявляются лейкоцитоз, тромбоцитоз, гипохромная анемия, 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 метотрексатом, и/или ГИБП.*

- Рекомендуется исследование коагулограммы (ориентировочное исследование системы гемостаза) всем пациентам для оценки состояния системы гемостаза и решения вопроса о проведении его коррекции [12–16].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)**

**Комментарии:** *определяются: активность антитромбина III; уровень пламиногена и фибриногена, концентрация Д-димера, уровень растворимых фибринмономерных комплексов в крови, протромбиновое (тромбопластиновое) времени в крови или в плазме, активированное частичное тромбопластиновое время, тромбиновое время в крови, фактор фон Виллебранда. Для сЮА характерны изменения в системе гемостаза по типу гиперкоагуляции. При ГФС развивается гипокоагуляция и коагулопатия потребления; повышение уровня продуктов деградации фибрина - ранний доклинический признак.*

- Пациентам с ГФС, признаками тромбоза и гипокоагуляции рекомендуется проведение тромбоэластографии для разработки тактики антикоагулянтной терапии [12,14,15].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

- Рекомендуется проведение анализа крови биохимического общетерапевтического всем пациентам для оценки активности заболевания, состояния функции печени, почек, поджелудочной железы, выявления лабораторных маркеров ГФС перед назначением/коррекцией терапии [1,7,8].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

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

*У большинства пациентов выявляется снижение уровня сывороточного железа, что отражает наличие анемии хронического заболевания.*

- Всем пациентам с лихорадкой перед назначением/коррекцией терапии рекомендуется исследование уровня прокальцитонина в крови для исключения септического процесса [18–20].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)**

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

- Рекомендуется определение уровня иммуноглобулинов крови, содержания антител к антигенам ядра клетки и ДНК; антистрептолизина-О в сыворотке крови; СРБ в сыворотке крови всем пациентам перед назначением/коррекцией терапии для определения активности заболевания, выявления иммунологических маркеров и инфицированности β-гемолитическим стрептококком группы А [1,7,8].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** уровни IgG, комплемента крови, СРБ, сыворотки крови значительно повышены. Повышение уровня АНФ и антител двуспиральной ДНК у пациентов, получающих ингибиторы ФНО-альфа свидетельствует о нежелательном явлении – волчаночно-подобной реакции.

- 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 противоревматической терапии с целью исключения для исключения иммунодефицитного состояния [21].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

- Рекомендуется проведение очаговой пробы с туберкулином (реакция Манту, тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении) и исследование уровня интерферона-гамма на антигены *Mycobacterium tuberculosis complex* в крови всем пациентам перед назначением/коррекцией терапии с целью исключения инфицированности микобактериями туберкулеза [22–27].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)**

- 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 противоревматической терапии с целью исключения инфицированности бактериями кишечной группы [28].

#### **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 противоревматической терапии с целью исключения инфицированности микоплазмами и хламидиям [28].

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

- Рекомендуется определение ДНК вирусов Эпштейна-Барр (*Epstein - Barr virus*), цитомегаловируса (*Cytomegalovirus*), вируса простого герпеса 1 и 2 типов (*Herpes simplex virus types 1, 2*) методом ПЦР в периферической крови (количественное исследование), слюне и моче всем пациентам, с целью лабораторного подтверждения/исключения активной Эпштейна-Барр и/или, цитомегаловирусной, и/или герпетической инфекции перед назначением/коррекцией противоревматической терапии [30,31].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)**

- Всем пациентам рекомендуется проведение общего (клинического) анализа мочи перед назначением/коррекцией противоревматической терапии для оценки состояния мочевыделительной системы [1,6,7].

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

**Комментарии:** микро- макрогематурия может быть следствием токсического влияния НПВП и метотрексата на почки; протеинурия может быть проявлением амилоидоза почек.

- Рекомендуется проведение микробиологического (культурального) исследования слизи с миндалин и задней стенки глотки на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы с целью исключения контаминации носоглотки аэробными и факультативно анаэробными микроорганизмами перед назначением/коррекцией противоревматической терапии [28].

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

- Рекомендуется проведение микробиологического (культурального) исследования крови и мочи на стерильность пациентам с фебрильной и гектической лихорадкой для исключения сепсиса перед назначением/коррекцией противоревматической терапии [18–20].

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

- Рекомендуется проведение исследования уровня кальпротектина в кале пациентам с клиническими проявлениями ВЗК с целью их исключения [33–35].

**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 для оценки состояния печени, селезенки, почек [1,7,8].

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

**Комментарии:** исследование включает УЗИ органов брюшной полости, почек. При активном сЮА могут выявляться увеличение размеров и изменения паренхимы печени и селезенки, лимфаденопатия, воспалительная реакция серозных оболочек (при полисерозите). Патологические изменения в почках при системном ЮА, как правило, не выявляются. При развитии вторичного амилоидоза могут определяться типичные для этого осложнения патологические изменения.

- Рекомендуется проведение ЭхоКГ всем пациентам перед назначением/коррекцией противоревматической терапии для оценки состояния функции сердца, выявления поражения эндокарда, миокарда, перикарда [1,7,8,36].

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

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

- Рекомендуется проведение регистрации ЭКГ всем пациентам перед назначением/коррекцией противоревматической терапии для оценки состояния функции сердца [1,6,7,36].

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

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

- Рекомендуется проведение холтеровского мониторирования сердечного ритма пациентам с аритмией, патологическими изменениями по данным ЭКГ, с целью разработки индивидуальной программы кардиотропной терапии перед назначением/коррекцией противоревматической терапии [1].

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



- Рекомендуется проведение суточного мониторинга артериального давления пациентам с артериальной гипертензией с целью выявления отклонений артериального давления от нормы и разработки индивидуальной программы гипотензивной терапии [1].

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

- Рекомендуется проведение УЗИ суставов всем пациентам с активным артритом для оценки состояния синовиальной оболочки, хряща и выявления выпота в полость сустава [1,7,8].

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

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

- Рекомендуется проведение всем пациентам с активным артритом перед назначением/коррекцией противоревматической терапии рентгенографии/ КТ пораженных суставов с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям для определения агрессивности течения заболевания и эффективности противоревматической терапии [1,6].

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

**Комментарии:** *могут выявляться: остеопороз, деструктивные изменения костных структур, сужение суставной щели, целостность суставных поверхностей костей, составляющих сустав, наличие эрозий, узурации суставных поверхностей, кисты, очаги некроза костной ткани, подвывихи, переломы, остеофиты, кальцинаты и др. Прогрессирование деструктивных изменений хрящевой и костной ткани суставов на фоне лечения ГИБП в сочетании (или без) с иммунодепрессантом является показанием для коррекции терапии.*

- Рекомендуется проведение МРТ пораженных суставов с внутривенным контрастированием с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям всем пациентам с активным артритом перед назначением/коррекцией противоревматической терапии для выявления степени разрастания синовиальной оболочки (паннуса), повреждения хряща, отека костного мозга, ранних проявлений асептического остеонекроза, кист Бейкера [1,39].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

- Рекомендуется проведение ЭГДС с биопсией с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям и определением *Helicobacter pylori* всем пациентам для исключения воспалительных заболеваний верхних отделов ЖКТ, связанных с *Helicobacter pylori* и/или с применением, НПВП, и/или ГКС [41,47].

#### 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/коррекцией противоревматической терапии, а также пациентам, получающим иммунодепрессанты и/или ГИБП в сочетании (или без) ГКС, для исключения очаговой, долевой, интерстициальной пневмонии, туберкулеза легких [22,27].

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

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

Интерстициальная пневмония наиболее часто развивается на фоне применения ритуксимаба, реже – канакинумаба\*\*, тоцилизумаба\*\*, крайне 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, одышки

- Рекомендуется рентгеноденситометрия пациентам, получающим или получавшим ГКС, для выявления остеопении/остеопороза [48,49].

**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 - оториноларинголога первичный всем пациентам перед назначением/коррекцией терапии для выявления очагов хронической инфекции ЛОР органов и решения вопроса о проведении санации [7,8].

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

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-детского стоматолога первичный всем пациентам перед назначением/коррекцией противоревматической терапии для определения состояния ротовой полости и необходимости ее санации [6,7].

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

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный с обязательной биомикроскопией глаза всем пациентам перед назначением/коррекцией противоревматической терапии для исключения увеита, а также пациентам, получающим ГКС, для исключения осложненной катаракты [1].

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

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

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-детского кардиолога первичный пациентам с нарушением сердечной деятельности и/или артериальной гипертензией для решения вопроса о проведении кардиотропной и/или гипотензивной терапии перед назначением/коррекцией противоревматической терапии [1].

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

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

инфильтративными изменениями в легких для решения вопроса о проведении химиопрофилактики или противотуберкулезной химиотерапии [22,25,27].

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

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-детского эндокринолога первичный пациентам с сопутствующей эндокринологической патологией, в том числе стероидным диабетом, для решения вопроса о проведении терапии [7,8].

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

- Рекомендуется прием (тестирование, консультация) медицинского психолога первичный пациентам с возраста 1 года и их родителям для гармонизации процесса формирования детской личности в условиях тяжелого хронического заболевания и оптимизации детско-родительских отношений; повышения приверженности лечению, сотрудничеству с врачом и медицинским персоналом для достижения ремиссии заболевания; для достижения психологической адаптации в социуме; для разработки индивидуальной программы психологической реабилитации для пациента и его родителей [42].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)**

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный пациентам с неврологической симптоматикой, отставанием в психо-моторном развитии, психотическими реакциями для решения вопроса о проведении терапии [7,8].

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

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-диетолога первичный пациентам с дефицитом массы тела, амиотрофией, остепенией/остеопорозом, конституциональным ожирением и синдромом Кушинга, стероидным диабетом для разработки индивидуальной программы диетического питания [7,8].

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

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-ортопеда травматолога первичный пациентам с функциональной недостаточностью суставов, нарушением роста костей в длину, подвывихами, болью в спине, а также для решения вопроса о проведении реконструктивных операций и протезирования суставов [1,7].

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

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

#### 3.1 Консервативное лечение

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

- У пациентов с неустановленным диагнозом сЮА на этапе обследования рекомендуется назначение только НПВП\*\* (M01A) [1,5,8,27].

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- Назначение ГКС\*\* (H02AB) перорально и/или внутривенно, и/или внутрисуставно, и/или иммунодепрессантов (метотрексата, лефлуномида), (тоцилизумаба\*\* или канакинумаба, или адалимумаба\*\*, или этанерцепта\*\*, или ритуксимаба\*\*) не рекомендуется до завершения полного лабораторно-инструментального обследования, исключения онкологических и онко-гематологических заболеваний и установления диагноза сЮА (см. разделы 2, 3) [1,5,8,27].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

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

- Рекомендуется назначение ГКС\*\* (H02AB) при опасных для жизни системных проявлениях (стойкая фебрильная или гектическая лихорадка и/или кардит, и /или пневмонит, и/или серозит) [1,5,8,27].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** пульс-терапия метилпреднизолоном\*\* (H02AB) проводится в дозе 10–30 мг/кг/введение внутривенно в течение 3, при необходимости — 5 дней подряд. При неэффективности пульс-терапии метилпреднизолоном\*\* (H02AB) (при персистировании кардита, серозита) назначается преднизолон\*\* (H02AB) или метилпреднизолон\*\* (H02AB) перорально в дозе 0,5-1 мг/кг в сутки.

- Рекомендуется внутрисуставное введение ГКС\*\* (H02AB) (при наличии активного моно-олигоартрита) в качестве сопутствующей терапии [1,5,8,27,50].

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** применяются бетаметазон\*\*(H02AB) или триамцинолон не чаще 1 раз в 4 мес. В случае обострения артрита чаще, чем 1 раз в 4 мес. внутрисуставное введение ГКС не проводится. Показания к внутрисуставному введению ГКС – выраженный болевой синдром при моноартрите или олигоартрите. Не рекомендуется внутрисуставное введение ГКС при полиартрите.

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

- Пациентам с активным артритом рекомендуется назначение метотрексата\*\* (L01BA) [51,52].

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** *метотрексат\*\* (L01BA) назначается при активном олиго-полиартрите.*

- Пациентам с активным артритом рекомендуется назначение метотрексата\*\* (L01BA) в дозе 15 мг/м<sup>2</sup>/нед 1 раз в неделю [51,52]

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)**

- Пациентам с активным артритом не рекомендуется увеличение дозы метотрексата\*\* (L01BA) >15 мг/м<sup>2</sup>/нед (не более 25 мг/нед) [51–53].

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)**

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

- Пациентам с активным артритом рекомендуется подкожное введение метотрексата\*\* (L01BA) [51–53].

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** *подкожный способ введения метотрексата\*\* (L01BA) является предпочтительным из-за более высокой биодоступности.*

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

Контроль эффективности терапии – см. Приложения Г1-Г5

- Рекомендуется назначение фолиевой кислоты\*\* (B03BB) для предотвращения побочных эффектов применения метотрексата\*\* (L01BA) [51,54].

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)**

- 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) [51,55].

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)**

- Рекомендуется переключение на #лефлуномид\*\* (L04FFAA) при развитии непереносимости метотрексата\*\* (L01BA) на любом этапе лечения [56–58].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)**

**Комментарии:** #лефлуномид\*\* (L04FFAA) применяется перорально у детей с массой тела < 20 кг в дозе 10 мг в сутки однократно через день; у детей с массой тела > 20 и < 40 кг – в дозе 10 мг ежедневно; у детей с массой тела > 40 кг – в дозе 20 мг в сутки ежедневно. Возможно применение нагрузочной дозировки 100 мг/1,73 м<sup>2</sup>/сутки в течение 3-х последовательных дней перед постоянным приемом лефлуномида\*\*.

Контроль эффективности терапии – см. Приложение Г2

#Лефлуномид\*\* (L04FFAA) назначается по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей и детей в возрасте старше 15 лет.

- Рекомендуется для индукции ремиссии назначение тоцилизумаба\*\* (L04AC) детям с массой тела ≥ 30 кг - в дозе 8 мг/кг/введение внутривенно 1 раз в 2 нед или в дозе 162 мг подкожно 1 раз в неделю; детям с массой тела < 30 кг – в дозе 12 мг/кг/введение внутривенно или 162 мг подкожно 1 раз в 2 нед [59–66].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** тоцилизумаб\*\* (L04AC) назначается на любом этапе болезни при неэффективности НПВП и/или ГКС, и/или метотрексата\*\* (L01BA), и/или #лефлуномида\*\* (L04FFAA), а также детям, ранее, не получавшим ГКС и/или иммунодепрессанты. Монотерапия тоцилизумабом\*\* (L04AC) проводится при отсутствии активного артрита. Комбинированная терапия тоцилизумабом\*\* (L04AC) - с метотрексатом\*\* (L01BA) в дозе 15 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю подкожно или #лефлуномидом \*\* (L04FFAA) (дозы см. выше) - при наличии активного артрита.

Детям в возрасте младше 2-х лет внутривенно или детям младше 1 года подкожно #тоцилизумаб\*\* (L04AC) назначается по жизненным показаниям, по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей (здесь и далее).

Контроль эффективности терапии – см. Приложения Г1-Г5.

- Рекомендуется для индукции ремиссии назначение канакинумаба\*\*(L04AC) в дозе 4 мг/кг подкожно 1 раз в 4 недели [59,63–65,67,68].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** канакинумаб\*\*(L04AC) назначается на любом этапе болезни при неэффективности НПВП и/или ГКС, и/или метотрексата\*\*(L01BA), и/или #лефлуномида\*\* (L04FFAA), также детям, ранее не получавшим ГКС и/или иммунодепрессанты. Монотерапия канакинумабом\*\*(L04AC) проводится при отсутствии активного артрита. Комбинированная терапия канакинумабом\*\*(L04AC) с метотрексатом\*\*(L01BA) в дозе 15



мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю подкожно или #лефлуномидом\*\* (L04FFAA) (дозы см. выше) перорально - при наличии активного артрита.

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

Контроль эффективности терапии – см. Приложения Г1-Г5.

- Рекомендуется для индукции ремиссии при неэффективности монотерапии тоцилизумабом\*\* (L01BA) или в сочетании с метотрексатом\*\* (L01BA), или #лефлуномидом \*\* (L04FFAA) переключение на канакинумаб\*\* (L04AC) в дозе 4 мг/кг подкожно 1 раз в 4 недели [59,63–65,67,68].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** канакинумаб\*\* (L04AC) назначается при персистировании системных проявлений и/или недостижении пациентом 50% улучшения по критериям АКРпеди через 3 мес. или стадии неактивной болезни по критериям С. Wallace – через 6 мес [4]. монотерапии тоцилизумабом\*\* (L04AC) или в сочетании с метотрексатом\*\* (L01BA) или #лефлуномидом\*\* (L04FFAA).

Переключение на канакинумаб\*\* (L04AC) может происходить на любом этапе лечения при нарастании активности болезни.

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

Контроль эффективности терапии – см. Приложения Г1-Г5.

- Рекомендуется переключение на канакинумаб\*\* (L04AC) в дозе 4 мг/кг подкожно 1 раз в 4 недели при непереносимости тоцилизумаба\*\* (L04AC) [59,63–65,67,68].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** переключение на канакинумаб\*\* (L04AC) может происходить на любом этапе лечения при развитии непереносимости тоцилизумаба\*\* (L04AC).

- Рекомендуется для индукции ремиссии при неэффективности монотерапии канакинумабом\*\* (L04AC) или в сочетании с метотрексатом\*\* (L01BA), или с #лефлуномидом \*\* (L04FFAA) переключение на тоцилизумаб\*\* (L04AC) у детей с массой тела ≥ 30 кг - в дозе 8 мг/кг/введение внутривенно 1 раз в 2 нед или в дозе 162 мг подкожно 1 раз в неделю; у детей с массой тела < 30 кг – в дозе 12 мг/кг/введение внутривенно или 162 мг подкожно 1 раз в 2 нед [59,63–65,67,68].

## **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** *тоцилизумаб\*\* (L04AC) назначается при персистировании системных проявлений и/или недостижении пациентом 50% улучшения по критериям АКР педи через 3 мес., или стадии неактивной болезни по критериям С. Wallace – через 6 мес [4]. монотерапии канакинумабом\*\* (L04AC) или в сочетании с метотрексатом\*\* (L01BA.) или с #лефлуномидом\*\* (L04FFAA).*

*Детям в возрасте младше 2-х лет тоцилизумаб\*\* (L04AC) назначается по жизненным показаниям, по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей.*

*Переключение на тоцилизумаб\*\* (L04AC) может происходить на любом этапе лечения при нарастании активности болезни.*

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

- Рекомендуется при непереносимости канакинумаба\*\* (L04AC) переключение на тоцилизумаб\*\* (L04AC) у детей с массой тела  $\geq 30$  кг в дозе 8 мг/кг/введение внутривенно 1 раз в 2 нед или в дозе 162 мг подкожно 1 раз в неделю; у детей с массой тела  $< 30$  кг – в дозе 12 мг/кг/введение внутривенно или 162 мг подкожно 1 раз в 2 нед [59,65].

## **Уровень убедительности рекомендаций для:**

**внутривенного введения тоцилизумаба А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**для подкожного введения тоцилизумаба С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** *переключение на тоцилизумаб\*\* (L04AC) может происходить на любом этапе лечения при развитии непереносимости канакинумаба\*\* (L04AC).*

- Рекомендуется для индукции ремиссии при неэффективности монотерапии тоцилизумабом\*\* (L04AC) и канакинумабом\*\* (L04AC) или в сочетании с метотрексатом\*\* (L01BA) или с #лефлуномидом\*\* (L04FFAA) переключение на #ритуксимаб\*\* (L01XC) [6,64,65,69–73].

## **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)**

**Комментарии:** *#ритуксимаб\*\* назначается при персистировании системных проявлений и/или недостижении пациентом 50% улучшения по критериям АКР педи через 3 мес., или стадии неактивной болезни по критериям С. Wallace – через 6 мес на фоне лечения вторым ГИБП (тоцилизумабом\*\* (L04AC) в дозе 8-12 мг/кг/введение внутривенно 1 раз в 2 нед или канакинумабом\*\* (L04AC) в дозе 4 мг/кг подкожно 1 раз в 4 нед) в сочетании с метотрексатом\*\* (L01BA) в дозе 15 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю подкожно или с #лефлуномидом\*\* (L04FFAA) (дозировки см. выше) перорально [4].*

*#Ритуксимаб\*\* (L01XC) назначается в дозе 375 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела внутривенно 1 раз в неделю в течение 4-х последовательных недель в комбинации с метотрексатом\*\* (L01BA) в дозе 15 мг/м<sup>2</sup>/введение 1 раз в нед. подкожно или с #лефлуномидом \*\* (L04FFAA) (дозировки см. выше) перорально.*

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

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

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

- Рекомендуется переключение на #ритуксимаб\*\* (L01XC) при непереносимости монотерапии тоцилизумабом\*\* (L04AC) и канакинумабом\*\* (L04AC) или в сочетании с метотрексатом\*\* (L01BA), или с #лефлуномидом\*\* (L04FFAA) [6,64,65,69–73].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)**

**Комментарии:** *#Ритуксимаб\*\* (L01XC) назначается в дозе 375 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела внутривенно 1 раз в неделю в течение 4-х последовательных недель в комбинации с метотрексатом\*\* (L01BA) в дозе 15 мг/м<sup>2</sup>/введение 1 раз в нед. подкожно или с #лефлуномидом \*\* (L04FFAA) (дозировки см. выше) перорально.*

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

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

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

- Рекомендуется назначение #ритуксимаба\*\* (L01XC) в комбинации с #ко-тримоксазолом\*\* (J01EE) в дозе 5 мг/кг по триметоприму перорально 3 раза в неделю или ежедневно для профилактики пневмоцистной пневмонии в соответствии с международными рекомендациями [74–76].

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

- Рекомендуется для индукции ремиссии переключение на ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа)\*\* (L04AB) при парциальной неэффективности тоцилизумаба\*\* (L04AC), канакинумаба\*\* (L04AC), #ритуксимаба\*\* (L01XC) в сочетании с метотрексатом\*\* (L01BA) или #лефлуномидом\*\* (L04FFAA) [77–82].

### Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

**Комментарии:** ингибиторы ФНО-альфа\*\* (L04AB) назначаются при ремиссии системных проявлений длительностью не менее года и рецидивирующем артрите на фоне последовательного назначения тоцилизумаба\*\* (L04AC) в дозе 8-12 мг/кг/введение внутривенно 1 раз в 2 нед., канакинумаба\*\* (L04AC) в дозе 4 мг/кг подкожно 1 раз в 4 нед, #ритуксимаба\*\* (L01XC) в дозе 375 мг/кг/введение внутривенно в сочетании с метотрексатом\*\* (L01BA) в дозе 15 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю подкожно или с #лефлуномидом\*\* (L04FFAA) (дозировки см. выше) перорально .

Адалимумаб\*\* (L04AB) детям в возрасте с 13 до 17 лет назначается в дозе 40 мг 1 раз в 2 недели, детям в возрасте с 2 до 12 лет – в дозе 24 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела, максимальная доза составляет 40 мг, этанерцепт\*\* (L04AB) назначается в дозе 0,4 мг/кг/введение подкожно 2 раза в нед. или 0,8 мг/кг/введение 1 раз в неделю, голимумаб\*\* (L04AB) у детей с массой тела менее 40 кг- подкожно в дозе 30 мг/м<sup>2</sup>, с массой тела более 40 кг - подкожно в дозе 50 мг 1 раз в 4 нед [51]. Ингибиторы ФНО-альфа назначаются в сочетании с метотрексатом\*\* (L01BA) (при его переносимости) в дозе 15 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю подкожно или с #лефлуномидом\*\* (L04FFAA) (дозировки см. выше) перорально.

#Адалимумаб\*\* (L04AB) и #этанерцепт\*\* (L04AB) назначается по жизненным показаниям, по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей детям в возрасте младше 2-х лет, #голимумаб\*\* (L04AB) – детям с массой тела <40 кг.

Контроль эффективности терапии – см. Приложения Г1-Г5.

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога повторный всем пациентам с очагами хронической инфекции с целью контроля санации [7,8].

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

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача – детского стоматолога повторный всем пациентам с очагами хронической инфекции с целью контроля санации [7,8].

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

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога повторный с обязательной биомикроскопией глаза всем пациентам с осложненной стероидной катарактой для контроля эффективности терапии, а также решения вопроса об оперативном лечении в условиях офтальмологического стационара [1,7,8].

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

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача - детского кардиолога повторный пациентам с нарушением сердечной деятельности и/или артериальной гипертензией для контроля эффективности кардиотропной и/или гипотензивной терапии [1,8].

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

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача - детского эндокринолога повторный пациентам с эндокринологической патологией, в том числе получающих ГКС, для контроля эффективности терапии [7,8].

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

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача - диетолога повторный всем пациентам для контроля выполнения индивидуальной программы диетического питания, рекомендаций по пищевому поведению в амбулаторных условиях [7,8].

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

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача - невролога повторный пациентам с неврологической симптоматикой, отставанием в психомоторном развитии, психотическими реакциями для контроля эффективности терапии [7,8].

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

- Рекомендуется прием (тестирование, консультация) медицинского психолога повторный всем пациентам и их родителям после завершения программы психологической реабилитации для оценки ее эффективности [42].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)**

- Рекомендуется осмотр (консультация) врача-физиотерапевта первичный всем пациентам с функциональной недостаточностью после снижения активности заболевания для разработки программы физиотерапевтических процедур в рамках индивидуальной программы реабилитации [1,83].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача по лечебной физкультуре (ЛФК) первичным пациентам с функциональной недостаточностью после снижения активности заболевания для разработки программы реабилитации [6,7,83].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

- Всем пациентам с функциональной недостаточностью после снижения активности заболевания рекомендуется проведение медицинской реабилитации [83].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

- Рекомендуется осмотр (консультация) врача-физиотерапевта повторный всем пациентам с функциональной недостаточностью после программы физиотерапевтических процедур для оценки ее эффективности [83].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача по ЛФК повторный всем пациентам с функциональной недостаточностью после окончания программы индивидуальной реабилитации для оценки ее эффективности [83].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

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

**3.1.2 Юношеский артрит с системным началом без активных системных проявлений и разной степенью активности артритом**

- Рекомендуется назначение НПВП всем пациентам, при наличии болевого синдрома и/или активного артрита [1,5,8,27].

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

**Комментарии:** *НПВП назначаются в следующих дозировках:*

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

*Диклофенак (M01AB) в суппозиториях применяется у детей с возраста 1-го года в дозе 0,5-3 мг/кг в сутки.*

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

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

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

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

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

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

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

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

Не рекомендуется проведение монотерапии НПВП длительностью более 1 мес. у пациентов с сохраняющейся активностью болезни.

- Рекомендуется внутрисуставное введение ГКС (H02AB) на любом этапе болезни (при наличии показаний) в качестве сопутствующей терапии [1,5,8,27,50].

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** применяются бетаметазон\*\* (H02AB) или триамцинолон 1 раз в 4 мес и реже. В случае обострения артрита чаще, чем 1 раз в 4 мес. внутрисуставное введение ГКС не проводится. Показания к внутрисуставному введению ГКС – выраженный болевой синдром при моноартрите или олигоартрите. Не рекомендуется внутрисуставное введение ГКС при полиартрите.

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.

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

- Пациентам с активным артритом рекомендуется назначение метотрексата\*\* (L01BA) [51,52].

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** метотрексат\*\* (L01BA) назначается при активном олиго-полиартрите.

- Пациентам с активным артритом рекомендуется назначение метотрексата\*\* (L01BA) в дозе 15 мг/м<sup>2</sup>/нед 1 раз в неделю [51,52].

### Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

- Пациентам с активным артритом не рекомендуется увеличение дозы метотрексата\*\* (L01BA) >15 мг/м<sup>2</sup>/нед (>25 мг/нед) [51–53].

### Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

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

- Пациентам с активным артритом рекомендуется подкожное введение метотрексата\*\* (L01BA) [51–53].

### Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

**Комментарии:** *подкожный способ введения метотрексата\*\* (L01BA) является предпочтительным из-за более высокой биодоступности.*

- Рекомендуется назначение фолиевой кислоты\*\* (B03BB) для предотвращения побочных эффектов применения метотрексата\*\* (L01BA) [51,54].

### Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

- 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) [51,55].

### Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

- Рекомендуется переключение на #лефлуномид\*\* (L04AA) при неэффективности метотрексата\*\* в дозе 15 мг/м<sup>2</sup>/ в неделю (L01BA).

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

**Комментарии:** *#лефлуномид\*\* (L04AA) назначается при недостижении пациентом 50% улучшения по критериям АКРпеди через 3 мес. или стадии неактивной болезни по критериям С. Wallace – через 6 мес. терапии метотрексатом\*\* (L01BA) в дозе 15 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю. Переключение на #лефлуномид\*\* (L04AA) проводится на любом этапе лечения при нарастании активности болезни.*

*#Лефлуномид\*\* (L04AA) назначается перорально у детей с массой тела < 20 кг в дозе 10 мг в сутки однократно через день; у детей с массой тела > 20 и < 40 кг – в дозе 10 мг ежедневно; у детей с массой тела > 40 кг – в дозе 20 мг в сутки ежедневно. Возможно применение нагрузочной дозировки 100 мг/1,73 м<sup>2</sup>/сутки в течение 3-х последовательных дней перед постоянным приемом лефлуномида\*\*.*



- Рекомендуется переключение на #лефлуноמיד\*\* (L04FFAA) при непереносимости метотрексата\*\* в дозе 15 мг/м<sup>2</sup>/ в неделю (L01BA) [56–58,84].

#### Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

**Комментарии:** #лефлуноמיד\*\* (L04FFAA) назначается перорально у детей с массой тела < 20 кг в дозе 10 мг в сутки однократно через день; у детей с массой тела > 20 и < 40 кг – в дозе 10 мг ежедневно; у детей с массой тела > 40 кг – в дозе 20 мг в сутки ежедневно. Возможно применение нагрузочной дозировки 100 мг/1,73 м<sup>2</sup>/сутки в течение 3-х последовательных дней перед постоянным приемом лефлуномида\*\*.

#Лефлуноמיד\*\* (L04FFAA) назначается по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей и детей в возрасте старше 15 лет.

Переключение на #лефлуноמיד\*\* (L04FFAA) проводится на любом этапе лечения при развитии непереносимости метотрексата.

Контроль эффективности терапии – см. Приложения Г1-Г5.

- Рекомендуется для индукции ремиссии назначение тоцилизумаба\*\* (L04AC) детям с массой тела ≥ 30 кг - в дозе 8 мг/кг/введение внутривенно 1 раз в 2 нед или в дозе 162 мг подкожно 1 раз в неделю; детям с массой тела < 30 кг – в дозе 12 мг/кг/введение внутривенно или 162 мг подкожно 1 раз в 2 нед [59–66].

#### Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

**Комментарии:** тоцилизумаб\*\* (L04AC) назначается при недостижении пациентом 50% улучшения по критериям АКРпеди через 3 мес. или стадии неактивной болезни по критериям С. Wallace – через 6 мес. лечения на фоне лечения метотрексатом\*\* (L01BA) в дозе 15 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю или #лефлуноמידом\*\* (L04FFAA) и/или при обострении системных проявлений на любом этапе лечения.

Тоцилизумаб назначается на любом этапе лечения при нарастании активности болезни.

Детям в возрасте младше 2-х лет #тоцилизумаб\*\* (L04AC) назначается по жизненным показаниям, по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей.

Контроль эффективности терапии – см. Приложения Г1-Г5.

- Рекомендуется для индукции ремиссии переключение на ингибиторы ФНО-альфа\*\* (L04AB) при неэффективности тоцилизумаба\*\* (L04AC) в сочетании с метотрексатом\*\* (L01BA) или с #лефлуноמידом\*\* (L04FFAA) [77,79–82].

#### Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

**Комментарии:** ингибиторы ФНО-альфа\*\* (L04AB) назначаются при недостижении пациентом 50% улучшения по критериям АКРпеди через 3 мес. и стадии неактивной болезни

по критериям С. Wallace – через 6 мес. на фон лечения тоцилизумабом\*\* (L04AC) в дозе 8-12 мг/кг/введение внутривенно 1 раз в 2 нед в комбинации с метотрексатом\*\* (L01BA) в дозе 15 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю подкожно или с #лефлуномидом\*\* (L04FFAA) (дозировки см. выше) перорально или на любом этапе лечения при повышении активности болезни.

Адалимумаб \*\* (L04AB), детям с 13 до 17 лет назначается в дозе 40 мг 1 раз в 2 недели, а детям с 2 до 12 лет – в дозе 24 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела, максимальная доза составляет 40 мг. Этанерцепт\*\* (L04AB) назначается в дозе 0,4 мг/кг/введение подкожно 2 раза в нед. или 0,8 мг/кг/введение 1 раз в неделю. Голимумаб \*\* (L04AB) у детей с массой тела менее 40 кг подкожно в дозе 30 мг/м 1 раз в 4 недели<sup>2</sup>, детям с массой тела более 40 кг – подкожно в дозе 50 мг 1 раз в 4 недели .

#Адалимумаб\*\* (L04AB) и #этанерцепт\*\* (L04AB) назначается по жизненным показаниям, по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей детям в возрасте младше 2-х лет, голимумаб \*\* (L04AB)– детям с массой тела < 40 кг.

Контроль эффективности терапии – см. Приложения Г1-Г5.

- Рекомендуется переключение на ингибиторы ФНО-альфа\*\* (L04AB) при непереносимости тоцилизумаба\*\* (L04AC) [77–82].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** ингибиторы ФНО-альфа\*\* (L04AB) назначаются при развитии непереносимости тоцилизумаба\*\* (L04AC) в дозе 8-12 мг/кг/введение внутривенно 1 раз в 2 нед на любом этапе лечения

Адалимумаб \*\* (L04AB), детям с 13 до 17 лет назначается в дозе 40 мг 1 раз в 2 недели, а детям с 2 до 12 лет – в дозе 24 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела, максимальная доза составляет 40 мг. Этанерцепт\*\* (L04AB) назначается в дозе 0,4 мг/кг/введение подкожно 2 раза в нед. или 0,8 мг/кг/введение 1 раз в неделю. Голимумаб \*\* (L04AB) у детей с массой тела менее 40 кг подкожно в дозе 30 мг/м 1 раз в 4 недели, детям с массой тела более 40 кг – подкожно в дозе 50 мг 1 раз в 4 недели.

#Адалимумаб\*\* (L04AB) и #этанерцепт\*\* (L04AB) назначается по жизненным показаниям, по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей детям в возрасте младше 2-х лет, голимумаб \*\* (L04AB)– детям с массой тела < 40 кг.

Контроль эффективности терапии – см. Приложения Г1-Г5.

- Рекомендуется переключение на канакинумаб \*\* в дозе 4 мг/кг подкожно 1 раз в 4 недели при неэффективности тоцилизумаба, ингибиторов ФНО-альфа\*\* (L04AB) в сочетании с метотрексатом\*\* (L01BA) или #лефлуномидом\*\* (L04FFAA) [27,59,63–65,67,68].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** канакинумаб\*\* (L04AC) назначается при недостижении пациентом 50% улучшения по критериям АКРпеди через 3 мес. или стадии неактивной болезни по критериям С. Wallace – через 6 мес. лечения тоцилизумабом\*\* (L04AC) в дозе 8-12 мг/кг/введение внутривенно 1 раз в 2 недели, ингибиторов ФНО-альфа\*\* (L04AB) в сочетании с метотрексатом\*\* (L01BA) в дозе 15 мг/нед подкожно или с #лефлуномидом\*\* (L04FFAA) (дозировки см. выше) перорально.

Канакинумаб\*\* (L04AC) назначается на любом этапе лечения при нарастании активности болезни.

Контроль эффективности терапии – см. Приложения Г1-Г5.

- Рекомендуется переключение на канакинумаб \*\* в дозе 4 мг/кг подкожно 1 раз в 4 недели при непереносимости ингибиторов ФНО-альфа\*\* (L04AB) [27,59,63–65,67,68].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** канакинумаб\*\* (L04AC) назначается при развитии непереносимости ингибиторов ФНО-альфа\*\* (L04AB) на любом этапе лечения.

Контроль эффективности терапии – см. Приложения Г1-Г5.

- Рекомендуется переключение на #ритуксимаб\*\* (L01XC) при неэффективности тоцилизумаба\*\* (L04AC), ингибиторов ФНО-альфа\*\* (L04AB), канакинумаба\*\* (L04AC) в сочетании с метотрексатом\*\* (L01BA) или с #лефлуномидом\*\* (L04FFAA) [64,70–73].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)**

**Комментарии:** #ритуксимаб\*\* (L01XC), назначается при недостижении пациентом 50% улучшения по критериям АКРпеди через 3 мес. или стадии неактивной болезни по критериям С. Wallace – через 6 мес. лечения тоцилизумабом\*\* (L04AC) в дозе 8-12 мг/кг/введение внутривенно 1 раз в недели, канакинумабом\*\* (L04AC) в дозе 4 мг/кг 1 раз в 4 нед подкожно, ингибиторами ФНО-альфа\*\* (L04AB) в сочетании с метотрексатом\*\* (L01BA) в дозе 15 мг/м<sup>2</sup>/нед подкожно или с #лефлуномидом\*\* (L04FFAA).

#Ритуксимаб\*\* (L01XC) детям назначается в дозе 375 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в неделю в течение 4-х последовательных недель в сочетании с метотрексатом\*\* (L01BA) 15 мг/м<sup>2</sup>/введение 1 раз в нед. внутримышечно или подкожно, или #лефлуномидом\*\* (L04AA) перорально (дозировки см. выше).

Курс инфузий #ритуксимаба\*\* (L01XC), проводится 1 раз в 22-24 недели при сохраняющейся активности заболевания. Если после 3-го курса инфузий #ритуксимаба\*\* (L01XC), не достигнута стадия неактивной болезни/ремиссия, лечение ритуксимабом рекомендуется прекратить.

- Рекомендуется переключение на #ритуксимаб\*\* (L01XC) при непереносимости тоцилизумаба\*\* (L04AC), ингибиторов ФНО-альфа\*\* (L04AB), канакинумаба\*\* (L04AC) [64,70–73].

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** #ритуксимаб\*\* (L01XC), назначается при развитии непереносимости тоцилизумаба\*\* (L04AC), канакинумаба\*\* (L04AC), ингибиторов ФНО-альфа\*\* (L04AB) на любом этапе лечения.

#Ритуксимаб\*\* (L01XC) детям назначается в дозе 375 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в неделю в течение 4-х последовательных недель в сочетании с метотрексатом\*\* (L01BA) 15 мг/м<sup>2</sup>/введение 1 раз в нед. внутримышечно или подкожно, или #лефлуномидом\*\* (L04AA) перорально (дозировки см. выше).

- Рекомендуется назначение #ритуксимаба\*\* (L01XC), в комбинации с #ко-тримоксазолом\*\* (J01EE) в дозе 5 мг/кг по триметоприму перорально 3 раза в неделю или ежедневно в соответствии с международными рекомендациями для профилактики пневмоцистной пневмонии [74–76,85–91].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

- В случае развития аллергической реакции любой степени выраженности на ГИБП/иммунодепрессант рекомендуется немедленно прекратить его введение [92–96].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** при возникновении аллергической реакции назначаются антигистаминные препараты, ГКС для внутривенного введения по показаниям. ГИБП и/или иммунодепрессант, на который возникла аллергическая реакция, в дальнейшем применять у данного пациента запрещается. Проводится переключение на ГИБП и/или иммунодепрессант с другим механизмом действия.

- В случае развития непереносимости любой степени выраженности ГИБП/иммунодепрессант рекомендуется немедленно отменить [92–96].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** при возникновении непереносимости ГИБП и/или иммунодепрессант, на который возникла непереносимость, в дальнейшем применять у данного пациента запрещается. Проводится переключение на ГИБП и/или иммунодепрессант с другим механизмом действия.

- В случае развития инфузионной реакции на введение #ритуксимаба\*\*(L01XC) рекомендуется прекратить инфузию [92–96].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** *гриппоподобная инфузионная реакция, как правило, развивается на первую инфузию #ритуксимаба\*\* (L01XC) купируется временным прекращением введения препарата, антигистаминными средствами и/или ГКС. После купирования реакции инфузию следует продолжить с коррекцией скорости введения препарата. Последующие инфузии ритуксимаба в большинстве случаев переносятся хорошо.*

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога повторный всем пациентам с очагами хронической инфекции с целью контроля санации [7,8].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача – детского стоматолога повторный всем пациентам с очагами хронической инфекции с целью контроля санации [6,7].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

- Рекомендован прием (осмотр, консультация) врача - детского кардиолога повторный 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 [1,8].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога повторный с обязательной биомикроскопией глаза всем пациентам с осложненной стероидной катарактой для контроля эффективности терапии, а также решения вопроса об оперативном лечении в условиях офтальмологического стационара [1,7,8].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача - детского эндокринолога повторный пациентам с эндокринологической патологией, в том числе получающих ГКС, для контроля эффективности терапии [7,8].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача - диетолога повторный всем пациентам для контроля выполнения индивидуальной программы диетического питания, рекомендаций по пищевому поведению в амбулаторных условиях [7,8].

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

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача - невролога повторный пациентам с неврологической симптоматикой, отставанием в психомоторном развитии, психотическими реакциями для контроля эффективности терапии [7,8].

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

- Рекомендуется прием (тестирование, консультация) медицинского психолога повторный всем пациентам и их родителям после завершения программы психологической реабилитации для оценки ее эффективности [42].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)**

- Рекомендуется осмотр (консультация) врача-физиотерапевта первичный всем пациентам с функциональной недостаточностью после снижения активности заболевания для разработки программы физиотерапевтических процедур в рамках индивидуальной программы реабилитации [1,83].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача по ЛФК первичный пациентам с функциональной недостаточностью после снижения активности заболевания для разработки программы реабилитации [6,7,83].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

- Рекомендуется проведение медицинской реабилитации пациентов всем пациентам с функциональной недостаточностью после снижения активности заболевания [83].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

- Рекомендуется осмотр (консультация) врача-физиотерапевта повторный всем пациентам с функциональной недостаточностью после программы физиотерапевтических процедур для оценки ее эффективности [83].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача по ЛФК повторный всем пациентам с функциональной недостаточностью после окончания программы индивидуальной реабилитации [83].

## Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

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

### 3.1.3. Юношеский артрит с системным началом с гемофагоцитарным синдромом

- Рекомендуется проведение пульс-терапии метилпреднизолоном\*\* (НО2АВ) в дозе 20–30 мг/кг/введение внутривенно или назначение #дексаметазона\*\* (НО2АВ) в дозе 10–20 мг/м<sup>2</sup>/сутки внутривенно в сочетании (или без) с преднизолоном\*\* (НО2АВ) для перорального приема 1–2 мг/кг/сутки, #циклоsporином\*\* (L04AD) в дозе 5–7 мг/кг/сутки перорально или внутривенно [6,44,45,97–100].

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

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

- Рекомендуется назначение канакинумаба\*\* (L04AC) подкожно в дозе 4 мг/кг/введение в раз в 4 недели [11,44,65,68,101].

## Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

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

- Пациентам с ГФС рекомендуется назначение #иммуноглобулина человека нормального\*\* (J06BA) в дозе 1–2 г/кг внутривенно с целью достижения иммуносупрессивного эффекта [31,102–104].

## Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

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

- Рекомендуется назначение антитромботических средств\*\* (B01A): препаратов из группы гепарина\*\* (B01B), антиагрегантов кроме гепарина\*\* (B01AC), антифибринолитических средств\*\* (B02A), прямых ингибиторов фактора Ха\*\* (B01AF) при развитии

коагулопатии и диссеминированного внутрисосудистого свертывания по данным коагулограммы и тромбоэластографии в соответствии с международными рекомендациями [12,14,15,19,105].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

- **Комментарии:** *#антитромботические 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 [12,14,15].*

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)**

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

- Рекомендуется переключение с канакиумаба\*\* (L04AC) на #ритуксимаб\*\* (L01XC) при неэффективности его сочетания с ГКС, #циклоспорином, #иммуноглобулином человека нормальным [27,72,99].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** *#ритуксимаб\*\* (L01XC), назначается в дозе 375 мг/м<sup>2</sup> в неделю внутривенно 1 раз в нед в течение 4 последовательных недель по жизненным показаниям, по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей/пациентов в возрасте старше 15 лет.*

- Рекомендуется назначение #ритуксимаба\*\* (L01XC) в комбинации с #котримоксазолом\*\* (J01EE) в дозе 5 мг/кг по триметоприму перорально 3 раза в неделю или ежедневно для профилактики пневмоцистной пневмонии в соответствии с международными рекомендациями [74–76,86–91].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

- При присоединении инфекции и развитии сепсиса, сопровождающихся повышением уровня прокальцитонина крови, рекомендуется назначение сначала эмпирической антибактериальной терапии, а в дальнейшем антибактериальных препаратов системного действия\*\* (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 [18,19,106].

#### **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 для решения вопроса о продолжении индукционной терапии или смены схемы лечения [107].

#### **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 [107].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** критерии неактивной стадии ГФС включают: отсутствие лихорадки, спленомегалии, цитопении (Hb  $\geq 90$  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  $\leq 500$  мкг/л, нормализацию показателей цереброспинальной жидкости (при поражении ЦНС), снижение sCD25 в случае его выполнения.

После купирования ГФС рекомендуется проведение терапии в соответствии с установленным вариантом сЮА (см. выше).

### **3.1.4. Основные принципы лечения ювенильного идиопатического артрита (Педиатрическая Ревматологическая Европейская Ассоциация, PRES)**

1. Главной целью лечения пациентов с ЮИА является клиническая ремиссия - отсутствие симптомов воспалительной активности, включая системные проявления (2bC)\* (см. Приложения Г1-Г4).

2. Минимальная (или низкая) активность болезни может быть альтернативной целью исключительно у пациентов с длительно текущим заболеванием (2сВ)\* (см. Приложения Г1-Г5).
3. Определение цели, выбор терапии должен базироваться на индивидуальных особенностях ребенка и согласовываться с родителем/пациентом (5D)\*.
4. Активность болезни должна регулярно оцениваться и документироваться с использованием валидированных комплексных инструментов (2сС)\* (см. Приложения Г1-Г4).
5. Частота проведения контроля зависит от типа ЮИА, активности заболевания, наличия системных проявлений (5 С)\*.
6. Снижение активности болезни на 50% должно быть достигнуто у всех пациентов по крайней мере через 3 месяца, а цель (неактивная болезнь/ремиссия) – через 6 месяцев лечения. У пациентов с сЮИА с активными системными проявлениями лихорадка должна купироваться через 1 неделю (2bВ)\*.
7. Терапия должна корректироваться до тех пор, пока цель не будет достигнута (2bС)\*.
8. Мониторинг должен быть постоянным для обеспечения контроля сохранения ремиссии (цели) (2bС)\* [64].

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

В. Ювенильный идиопатический артрит – гетерогенная группа болезней, что предусматривает различные терапевтические подходы.

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

Д. Прекращение воспалительного процесса – необходимое условие достижения поставленных целей.

Е. Длительное применение системных ГКС неприемливо для достижения цели.

Ф. Для достижения цели необходим мониторинг активности болезни и коррекция терапии [64].

\* *Критерии PRES*

### 3.2. Хирургическое лечение

- Рекомендовано эндопротезирование сустава с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) детям с 3-4 стадией вторичного коксартроза с учетом возрастных ограничений [1,6,8].

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

### **3.3. Немедикаментозное лечение**

- Рекомендуется в периоды обострения заболевания ограничивать двигательный режим ребенка [1,5,6].

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

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

- Рекомендуется употребление пищи с повышенным содержанием кальция и витамина D для профилактики остеопороза [1,5,6].

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

- Рекомендуются шины, лонгеты, стельки и легкие съемные аппараты для коррекции ортопедических нарушений [1,5,6].

**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, 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 [1,5,6,83].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

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

- Всем пациентам с поражением суставов, мышечной атрофией, стероидной миопатией при достижении низкой степени активности заболевания, стадии неактивной болезни/ремиссии рекомендуется проведение физиотерапии [1,5,6].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

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

- Рекомендуется проведение школы психологической реабилитации для пациентов с сЮА и их родственников [42,108].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)**

**Комментарии:** медицинская реабилитация обязательно сочетается с психологической реабилитацией детей и их родителей; разрабатывается индивидуальная программа психологической реабилитации и психотерапевтической программы с учетом клинической картины заболевания, выявленных психологических и психосоциальных механизмов психического расстройства, с учетом клинической картины, особенностей личности, психотерапевтической гипотезы, психотерапевтических мишеней, выбираются методы психологической интервенции (психологической терапии, психологического

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

- Рекомендуется проведение «Школы юношеского артрита» [42,108].

### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)**

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

## **5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики**

### **5.1. Профилактика**

Первичная профилактика не разработана, поскольку этиология сЮА окончательно не установлена.

- Рекомендуется проведение профилактики осложнений и обострений сЮА, побочных эффектов противоревматической терапии [109].

### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

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

кожу, головных уборов с полями; предупреждается переохлаждение; разрабатывается индивидуальный подход к вакцинации; исключается применение живых вакцин и иммуномодуляторов.

Для снижения риска развития побочных эффектов противоревматических препаратов проводится регулярный мониторинг клинических и лабораторных показателей безопасности; исключается применение лекарственных препаратов, усиливающих токсичность ГКС, иммунодепрессантов и ГИБП.

- Не рекомендуется пациентам, получающим ГИБП, проводить иммунизацию живыми и живыми ослабленными вакцинами одновременно с терапией ГИБП и иммунодепрессантами [1,110].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

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

- Рекомендуется иммунизировать вакциной для профилактики пневмококковой инфекции\*\*, содержащей капсулярные полисахариды 13 серотипов пневмококка всех пациентов с сЮА, получающих иммунодепрессант и/или ГИБП (за исключением ритуксимаба) для профилактики пневмококковой инфекции, повышения приверженности лечению и профилактики обострений в соответствии с международными рекомендациями [109–111].

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)**

**Комментарии:** иммунизация вакциной для профилактики пневмококковой инфекции, содержащей капсулярные полисахариды 13 серотипов пневмококка пациентов, получающих тоцилизумаб\*\* и канакинумаб\*\*, проводится за 2 недели до планируемой инфузии или через 2 недели после; пациентов, получающих этанерцепт\*\*, - за 1 неделю до планируемой инъекции или через 1 неделю после; пациентов, получающих адалимумаб\*\* и голимумаб\*\*, - за 2 и 4 нед до планируемой инъекции или через 2 и 4 нед после, соответственно для профилактики инфекционных осложнений, повышения приверженности лечению и профилактики обострений сЮА.

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

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

### 5.2.1. Лабораторные диагностические исследования

- Рекомендуется проведение клинического анализа крови развернутого всем пациентам для выявления активности болезни и контроля безопасности противоревматических препаратов [1,7,8].

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

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

Лейкопения наиболее часто развивается при применении тоцилизумаба и ритуксимаба\*\*, реже – на фоне канакинумаба\*\*, ингибиторов ФНО-альфа, метотрексата\*\*, лефлуномида\*\*.

Тромбоцитопения может развиваться на фоне лечения любым ГИБП и иммунодепрессантом.

При снижении числа тромбоцитов  $\leq 100 \times 10^9/\text{л}$  введение ГИБП и инъекции/прием иммунодепрессанта прекращаются до восстановления числа тромбоцитов  $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ .

Прием ранее назначенных ГКС перорально следует продолжить. При наличии данных о повторных эпизодах развития тромбоцитопении проводится коррекция терапии ГИБП и/или иммунодепрессантом.

- Рекомендуется назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора филграстима\*\* (ЛО3АА) в дозе 5–10 мкг/кг/сутки подкожно при лейкопении с абсолютным числом нейтрофилов  $\leq 1,0 \times 10^9/\text{л}$  [6].

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

**Комментарии:** при снижении числа нейтрофилов  $\leq 1,0 \times 10^9/\text{л}$  введение ГИБП и инъекции/прием иммунодепрессанта прекращаются до восстановления числа нейтрофилов  $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ . Прием ранее назначенных ГКС перорально следует продолжить.

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

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

*Детям в возрасте <1 года #филграстим\*\* (LO3AA) назначается по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей и разрешения локального этического комитета медицинской организации.*

- Рекомендуется назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора #филграстима\*\* (LO3AA) 5–10 мкг/кг/сутки подкожно в сочетании с антибактериальными препаратами системного действия\*\* (JO1) внутривенно при фебрильной нейтропении (нейтропения, сопровождающаяся лихорадкой) с абсолютным числом нейтрофилов  $\leq 1,0 \times 10^9/\text{л}$  [6,8].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** *детям в возрасте <1 года #филграстим\*\* (LO3AA) назначается по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей и разрешения локального этического комитета медицинской организации*

*При снижении числа нейтрофилов  $\leq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ , числа тромбоцитов  $\leq 100 \times 10^9/\text{л}$  введение ГИБП и инъекции/прием иммунодепрессанта прекращаются. Прием ранее назначенных ГКС перорально следует продолжить.*

*Лечение филграстимом\*\* (LO3AA) проводится в течение 3–5 дней (при необходимости — дольше) до полной нормализации числа лейкоцитов и нейтрофилов.*

*Лечение антибиотиком проводится до восстановления лейкоцитарной формулы и прекращения лихорадки.*

*Лечение ГИБП и/или иммунодепрессантом возобновляется после восстановления числа нейтрофилов  $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ .*

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

- Всем пациентам рекомендуется проведение биохимического анализа крови общетерапевтического для контроля активности заболевания, функции печени, почек, поджелудочной железы, электролитного баланса в условиях проведения иммуносупрессивной и/или генно-инженерной биологической терапии [1,6,7].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** *определяются уровни общего белка, альбумина, общего билирубина, свободного и связанного билирубина, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, глюкозы, ферритина, триглицеридов, холестерина, калия, натрия, общего кальция в крови;*



активности ЛДГ, креатинкиназы, АСТ, АЛТ, ГГТ, амилазы, ЩФ крови, железа сыворотки крови.

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

Железо сыворотки крови в стадии ремиссии заболевания соответствует референсным значениям.

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

Лечение ГИБП и/или иммунодепрессантом возобновляется в той же дозе после восстановления показателя(ей) биохимического анализа крови.

При наличии данных о повторных эпизодах повышения биохимического(их) показателя(ей) проводится коррекция терапии ГИБП и/или иммунодепрессантом.

- Рекомендуется определение уровня иммуноглобулинов крови, содержания антител к антигенам ядра клетки и ДНК; СРБ, прокальцитонина в сыворотке крови для контроля активности заболевания, нежелательных явлений терапии ингибиторами ФНО-альфа, выявления вторичного иммунодефицита, острого воспалительного ответа, в условиях проведения иммуносупрессивной и/или генно-инженерной биологической терапии [1,6,7].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** в случае неактивной стадии болезни/ремиссии уровень СРБ сыворотки крови, иммуноглобулинов крови, комплемента в пределах референсных значений. Снижение уровня иммуноглобулинов развивается при вторичном иммунодефицитном состоянии, преимущественно на фоне лечения ритуксимабом\*\* в условиях деплеции В лимфоцитов. 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.

*При назначении антибактериальной терапии инъекция/прием иммунодепрессанта, инфузия/инъекция ГИБП пропускается. Прием ранее назначенных ГКС перорально, следует продолжить. Лечение ГИБП и/или иммунодепрессантом возобновляется в той же дозе после окончания антибактериальной терапии.*

*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).*

- Рекомендуется назначение #иммуноглобулина человека нормального\*\* (J 06BA) в случае снижения уровня иммуноглобулинов крови с целью коррекции уровня иммуноглобулинов крови и профилактики развития инфекционных осложнений в условиях развития иммунодефицитного состояния на фоне проведения иммуносупрессивной и/или генно-инженерной биологической терапии [74,91,113].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)**

**Комментарии:** *при снижении уровня иммуноглобулинов крови плановая инфузия ритуксимаба\*\* пропускается, лечение иммунодепрессантом и прием ранее назначенных ГКС перорально следует продолжить.*

*Проводится инфузия иммуноглобулина человека нормального в дозе 400 мг/кг. Если достаточный уровень иммуноглобулинов не достигается или происходит быстрое его снижение, дозу иммуноглобулина можно увеличить до 500 мг/кг или сократить интервал между введениями; инфузии ритуксимаба\*\* возобновляются после восстановления уровня иммуноглобулинов крови.*

- Рекомендуется проведение комплекса исследований для исключения сепсиса (клинический анализ крови развернутый, анализ крови биохимический общетерапевтический, уровень СРБ сыворотки крови, уровень прокальцитонина крови, микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность, микробиологическое (культуральное) исследование слизи с миндалин и задней стенки глотки на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы, микробиологическое (культуральное) исследование мочи и отделяемого из ануса на бактериальные патогены с применением автоматизированного посева с определением, чувствительности к антибактериальным препаратам, тромбоэластография, коагулограмма; КТ органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости, почек, ЭхоКГ, МРТ органов брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства) в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению сепсиса у детей [18,19].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

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

- При развитии сепсиса рекомендуется 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 соответствии с клиническими рекомендациями по лечению сепсиса у детей [18,19,106].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** вне возрастных показаний #антибактериальные препараты системного действия\*\* (J01) назначаются по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей и детей в возрасте старше 15 лет и разрешения локального этического комитета медицинской организации.

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

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

- Рекомендуется исследование коагулограммы (ориентировочное исследование системы гемостаза) пациентам с сепсисом, ГФС для оценки состояния системы гемостаза [12–16].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)**

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

- Рекомендуется проведение тромбоэластографии пациентам с ГФС, сепсисом, признаками тромбоза и гипокоагуляции для определения тактики антикоагулянтной терапии [12,14,15].

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

- 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 и тромбоэластограммы [14,15,105].

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

- **Комментарии:** вне возрастных показаний #анти тромботические средства\*\* (B01A) назначаются по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей и детей в возрасте старше 15 лет. Рекомендуется проведение трансфузий крови и препаратов крови\*\* (B05A) в соответствии с международными рекомендациями при развитии коагулопатии потребления/ кровотечения [12,14,15].

#### Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- Всем пациентам, получающим #ритуксимаб\*\* (L01XC), а также пациентам, часто болеющим вирусными, гнойными бактериальными инфекциями, в том числе оппортунистическими инфекциями рекомендуется проведение иммунофенотипирования периферической крови для выявления субпопуляционного состава лимфоцитов (основных) [6,69].

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

**Комментарии:** снижение уровня субпопуляций T и/или B лимфоцитов, и/или натуральных киллеров свидетельствует о развитии вторичного иммунодефицитного состояния в условиях лечения иммунодепрессантом и/или ГИБП. Полная деплеция CD19+B лимфоцитов развивается в условиях лечения моноклональными антителами в CD20+B лимфоцитам –# ритуксимабом\*\* (L01XC).

- 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 иммунодепрессанты и/или ГИБП в сочетании (или без) с ГКС, пациентам с клиническими проявлениями герпетической

инфекции, пациентам с интерстициальной пневмонией для выявления активной герпетической инфекции как инфекционного осложнения, развившегося в условиях лечения иммунодепрессантами и/или ГИБП в сочетании (или без) с ГКС [31].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

- Рекомендуется назначение #ацикловира\*\* (J05AB) в дозе 20 мг/кг/в сутки перорально в 4 приема (5 мг/кг/на прием) или в дозе 5-10 мг/кг/введение внутривенно каждые 8 часов при развитии локальной герпетической инфекции; назначение ацикловира в дозе 10 мг/кг/введение внутривенно каждые 8 часов у детей в возрасте <1 года; в дозе 500 мг/м<sup>2</sup> внутривенно каждые 8 часов у детей в возрасте ≥1 года при развитии *Herpes zoster* в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению иммунокомпрометированных детей [74,91,114].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

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

*Лечение ГИБП и 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\*\* (J05AB) в дозе 6 мг/кг/введение внутривенно каждые 12 часов в сочетании с #иммуноглобулином человека нормальным (J06BA)\* в дозе 400 мг/кг/курс при развитии цитомегаловирусной инфекции и/или Эпштейна Барр вирусной инфекции в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению иммунокомпрометированных детей [74,91,115].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

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

*Лечение ГИБП и инъекции/прием иммунодепрессанта прекращаются на время проведения противовирусной терапии. Прием ранее назначенных ГКС перорально следует продолжить.*

*Лечение #ганцикловиrom\*\* проводится в течение 14-21 дня.*

*Лечение ГИБП и/или иммунодепрессантом возобновляется не раньше, чем через 1 неделю после полного купирования клинических и лабораторных признаков инфекции и окончания противовирусной терапии.*

- Всем пациентам, получающим ГИБП и/или иммунодепрессанты в сочетании (или без) с ГКС, не реже 2 раз в год рекомендуется проведение обследования на наличие/отсутствие туберкулеза (очаговая проба с туберкулином, исследование уровня интерферона-гамма на антигены *Mycobacterium tuberculosis complex* в крови, КТ органов грудной клетки) [22,25].

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

**Комментарии:** при выявлении положительной внутрикожной пробы с туберкулином (папула > 5 мм) и/или повышении уровня интерферона-гамма, и/или очага в легких проводится консультация фтизиатра.

При наличии увеличения внутригрудных лимфатических узлов и/или очага (ов), и/или диссеминации в легких ГИБП и/или иммунодепрессант отменяются. Прием ранее назначенных ГКС перорально следует продолжить. Проводятся бронхоскопия, определение ДНК *Mycobacterium tuberculosis complex* (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. bovis BCG*) с дифференциацией вида в мокроте.

При развитии обострения сЮА назначаются ГКС перорально. Вопрос о возобновлении терапии и выборе ГИБП и/или иммунодепрессанта решается после окончания специфической химиотерапии и консультации фтизиатра.

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

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

- Рекомендуется определение антител к сальмонелле кишечной (*Salmonella enterica*) в крови; определение антител классов М, G (IgM, IgG) к иерсинии псевдотуберкулеза (*Yersinia pseudotuberculosis*) в крови для выявления инфицированности бактериями кишечной группы, развившейся в условиях лечения иммунодепрессантами и/или ГИБП в сочетании (или без) с ГКС [116].

#### 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](#) [116].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** введение ГИБП и инъекции/прием иммунодепрессанта прекращаются на весь период лечения антибиотиками. Прием ранее назначенных ГКС перорально следует продолжить.

Лечение 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 для выявления инфицированности микоплазмами и хламидиями, развившейся в условиях лечения иммунодепрессантами и/или ГИБП в сочетании (или без) с ГКС [28].

#### **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 иммунодепрессанты и/или ГИБП в сочетании (или без) с ГКС, в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению микоплазменной и хламидийной инфекции у детей [28].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** введение ГИБП и инъекции/прием иммунодепрессанта прекращаются на весь период лечения антибиотиками. Прием ранее назначенных ГКС перорально следует продолжить.

Лечение 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 для выявления контаминации носоглотки патогенными или условно патогенными микроорганизмами, развившейся в условиях лечения иммунодепрессантами и/или ГИБП в сочетании (или без) с ГКС [28].

#### **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 ГИБП и/или иммунодепрессантом не прекращается.*

*При наличии воспалительных изменений в носоглотке проводится антибактериальная терапия. Лечение ГИБП и инъекции/прием иммунодепрессанта прекращаются на время проведения противовирусной терапии. Прием ранее назначенных ГКС перорально следует продолжить. Лечение 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 с целью контроля состояния функции почек [6,7].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** наличие изолированной микрогематурии может быть нежелательным явлением лечения НПВП и/или метотрексатом\*\*.

*При развитии стойкой микрогематурии метотрексат\*\* отменяется. Введение ГИБП следует продолжить, проводится коррекция терапии иммунодепрессантом.*

*Наличие протеинурии может свидетельствовать о развитии вторичного амилоидоза почек.*

### **5.2.2. Инструментальные диагностические исследования**

- Рекомендуется регистрация ЭКГ с целью контроля состояния функции сердца [1,6,7].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

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

- Рекомендуется проведение холтеровского мониторирования сердечного ритма с целью выявления аритмии [5].

#### **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 [5].

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

- Рекомендуется проведение комплексного УЗИ внутренних органов [1,7,8].

**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 лечения НПВП и/или ГКС, и/или иммунодепрессантов.*

- Рекомендуется проведение ЭхоКГ с целью контроля состояния функции сердца, выявления поражения миокарда, перикарда, эндокарда [1,7,8].

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

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

- Рекомендуется проведение ЭГДС с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям с определением *Helicobacter pylori* всем пациентам с диспептическими явлениями, пациентам, получающих НПВП и/или ГКС, и/или иммунодепрессанты, и/или ГИБП, пациентам для контроля эффективности ранее проводившейся терапии по поводу воспалительной гастропатии, эрозивных и/или язвенных процессов в желудке и/или 12-перстной кишке [35,41].

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

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

гастропатии и гастроэзофагиальной рефлюксной болезни у детей [в соответствии с международными рекомендациями \[41\]](#).

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

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

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

- Рекомендуется проведение эрадикационной терапии с назначением ингибиторов протонного насоса\*\* (A02BC), антибактериальных препаратов системного действия\*\* (J01), висмута трикалия дицитрата\*\* при воспалительной гастропатии, эрозивных и/или язвенных процессах в желудке и/или 12-перстной кишке, ассоциированных с *Helicobacter pylori*, в соответствии с клиническими рекомендациями [47].

#### **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  $\geq 15$  лет.

На время проведения эрадикационной терапии введение ГИБП и/или инъекции/прием иммунодепрессанта прекращаются, прием ранее назначенных ГКС следует продолжить.

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

- Рекомендуется проведение МРТ пораженных суставов всем пациентам для контроля эффективности терапии с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям [7,8].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

- Рекомендуется проведение КТ органов грудной полости всем пациентам с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям для исключения пневмонии, туберкулеза [7,25].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

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

*Интерстициальная пневмония наиболее часто развивается на фоне применения ритуксимаба\*\*, реже – канакинумаба\*\*, тоцилизумаба\*\*, крайне 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 ритуксимаба\*\* и 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. При выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным КТ органов грудной клетки проводится определение антител класса М, G к *Pneumocystis jirovecii* в крови, ДНК *Pneumocystis jirovecii* в мокроте, эндотрахеальном аспирате, с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение), определением ДНК *Pneumocystis jirovecii* в бронхоальвеолярной лаважной жидкости методом ПЦР, количественное исследование, микробиологическое (культуральное) исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости на цисты пневмоцист (*Pneumocystis carinii*), определение ДНК *Mycoplasma pneumoniae* в бронхоальвеолярной лаважной жидкости методом ПЦР, определение ДНК *Pneumocystis jirovecii* в мокроте, эндотрахеальном аспирате, бронхоальвеолярной лаважной жидкости методом ПЦР; определение ДНК вирусов Эпштейна-Барр (Epstein - Barr virus), цитомегаловируса (*Cytomegalovirus*), вируса простого герпеса 1 и 2 типов (*Herpes simplex virus types 1, 2*) методом ПЦР в периферической крови (количественное исследование), слюне и моче, в бронхоальвеолярной лаважной жидкости. Исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости на грибы (дрожжевые и мицелильные), микробиологическое (культуральное) исследование лаважной жидкости на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы; определение антител к грибам рода аспергиллы (*Aspergillus spp.*) в крови.*

- До выявления этиологического фактора интерстициальной пневмонии рекомендуется 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-лактомаз (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 [7,85,93].

#### **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.

Введение ГИБП и 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 ГИБП и 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 ГИБП проводится после купирования клинических рентгенологических и лабораторных признаков интерстициальной пневмонии.

- При развитии пневмоцистной пневмонии рекомендуется назначение ГКС внутривенно, #ко-тримоксазола\*\* (JO1EE) в дозе 3,75-5,0 мг/кг/массы тела/введение (по триметоприму) внутривенно каждые 6 часов в соответствии с международными рекомендациями по лечению иммунокомпрометированных детей [74,91].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

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

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

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

- Рекомендуется назначение антибактериальных препаратов системного действия (JO1), влияющих на грамположительную, грамотрицательную и анаэробную флору (комбинации пенициллинов, включая комбинации с ингибиторами бета-лактамаз (JO1CR); целоспорины 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 [7,85,93].

#### **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 разрешения локального этического комитета медицинской организации.*

*Введение ГИБП и инъекции/прием иммунодепрессанта прекращаются на время проведения антибактериальной терапии. Прием ранее назначенных ГКС перорально следует продолжить. Лечение ГИБП и 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 всем пациентам с активным артритом в анамнезе для определения степени костно-хрящевой деструкции [6,7].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

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

- Рекомендуется рентгенденситометрия и полное обследование всем пациентам, получающим или получавшим ГКС, для выявления остеопении/остеопороза в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению вторичного остеопороза у детей [48,49].

### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

- Рекомендуется назначение препаратов кальция и витамина D и его аналогов пациентам с остеопенией/остеопрозом в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению вторичного остеопороза у детей [48,49].

### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

- Рекомендуется назначение *#бифосфонатов\*\** (M05BA) в сочетании с препаратами кальция и витамином D и его аналогами (A11CC)\*\* пациентам с /остеопрозом в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению вторичного остеопороза у детей [48,49,117,118].

### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)**

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

*#Бисфосфонаты\*\* (M05BA) назначаются по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей, детей в возрасте  $\geq 15$  лет.*

### **5.2.3. Иные диагностические исследования**

**Рекомендуется проведение консультации других специалистов с целью диагностики и лечения сопутствующей патологии и/или осложнений.**

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога первичный всем пациентам для выявления очагов хронической инфекции ЛОР органов и решения вопроса об их санации для профилактики инфекционных осложнений в условиях лечения иммунодепрессантами и/или ГИБП в сочетании (или без) с ГКС; для оценки эффективности санации ЛОР органов у пациентов, у которых она проведена [7,8].

### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-детского стоматолога первичный всем пациентам, получающим иммунодепрессанты и/или ГИБП в сочетании (или без) с ГКС, для определения состояния ротовой полости, решения вопроса о ее санации или оценки ее эффективности [7,8].

### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный с обязательной биомикроскопией глаза всем пациентам для исключения увеита, а также пациентам, получающим ГКС для исключения осложненной катаракты [1,7,8].

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

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

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача детского кардиолога первичный пациентам с нарушением сердечной деятельности и/или артериальной гипертензией для решения вопроса о проведении кардиотропной и/или гипотензивной терапии [6,7].

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

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-фтизиатра первичный всем пациентам с положительными результатами очаговой пробы с туберкулином и/или повышенным уровнем интерферона-гамма на антигены *Mycobacterium tuberculosis complex* в крови и/или очаговыми, инфильтративными изменениями в легких для решения вопроса о проведении химиопрофилактики или противотуберкулезной химиотерапии [6,7].

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

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-детского эндокринолога первичный пациентам с эндокринологической патологией, в том числе получающих ГКС, для контроля эффективности терапии [6,7].

**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 для разработки индивидуальной программы диетического питания и рекомендаций по пищевому поведению в амбулаторных условиях [6,7].

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

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

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

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный пациентам с неврологической симптоматикой, отставанием в психо-моторном развитии, психотическими реакциями для решения вопроса о проведении терапии [6,7].

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

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

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

- Рекомендуется прием (тестирование, консультация) медицинского психолога первичный всем пациентам с возраста 1 года и их родителям для гармонизации процесса формирования детской личности в условиях тяжелого хронического заболевания и оптимизации детско-родительских отношений; повышения приверженности лечению, сотрудничеству с врачом и медицинским персоналом для достижения ремиссии заболевания; для достижения психологической адаптации в социуме [42,108].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)**

- Рекомендуется осмотр (консультация) врача-физиотерапевта первичный пациентам с функциональной недостаточностью для разработки программы физиотерапевтических процедур в рамках индивидуальной программы реабилитации [1,83].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

- Рекомендуется осмотр (консультация) врача-физиотерапевта повторный пациентам после программы физиотерапевтических процедур для оценки ее эффективности [1,83].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача по ЛФК первичный пациентам с функциональной недостаточностью для разработки комплекса ЛФК в рамках индивидуальной программы реабилитации [83].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

- Рекомендуется проведение медицинской реабилитации всем пациентам с функциональной недостаточностью для восстановления функциональной способности [1,6,7].

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



- Рекомендуется осмотр (консультация) врача-физиотерапевта повторный всем пациентам после программы физиотерапевтических процедур для оценки ее эффективности [1,83].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача по ЛФК повторный всем пациентам с функциональной недостаточностью после окончания программы реабилитации для оценки ее эффективности [83].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

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

- Рекомендуется диспансерное наблюдение пациентов с сЮА в стадии ремиссии - прием (осмотр, консультация) врача-ревматолога первичный и повторный [6,8].

**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 противоревматической терапии по общепринятым опросникам и шкалам (см. Приложения Г1-Г5); анализирует результаты лабораторного и инструментального обследования; проводит с пациентом, его родителями (законными представителями) санитарно-просветительную работу, объясняет необходимость приверженности терапии; проведения психологической и медицинской реабилитации; поясняет какие нежелательные явления могут развиваться при лечении ГИБП, ГКС и иммунодепрессантами; как протекают инфекции в условиях лечения ГИБП; какие действия родители должны предпринимать при развитии инфекций и нежелательных явлений противоревматических препаратов; взаимодействует с врачами специалистами, а также с врачом ревматологом ревматологического отделения стационара, в том числе дистанционно.

- В случае развития аллергической реакции рекомендуется немедленно прекратить инфузию/инъекции ГИБП и/или инъекции/прием иммунодепрессанта [6,8].

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

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

При развитии выраженной аллергической реакции показана экстренная госпитализация.

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

- При развитии аллергической реакции на введение ГИБП и/или иммунодепрессанта рекомендуется назначение антигистаминных препаратов и/или ГКС [93,95,96].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

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

- Рекомендуется выполнить клинический анализ крови развернутый всем пациентам не реже 1 раза в 2-4 нед для контроля активности заболевания и побочных действий противоревматических препаратов на костный мозг [6,93].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** *при снижении абсолютного числа нейтрофилов  $<1,0 \times 10^9/\text{л}$ , числа тромбоцитов  $<100 \times 10^9/\text{л}$  инфузия/инъекция ГИБП, прием/инъекция иммунодепрессанта пропускаются. Прием ранее назначенных ГКС перорально следует продолжить.*

*Лечение ГИБП и/или иммунодепрессантом в той же дозе возобновляется после восстановления показателя (ей) клинического анализа крови. При повторном эпизоде снижения числа нейтрофилов и/или/тромбоцитов крови проводится консультация (в том, числе дистанционно) с врачом ревматологом стационара.*

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

- Рекомендуется назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора #филграстима\*\* (ЛО3АА) в дозе 5–10 мкг/кг/сутки подкожно при снижении уровня лейкоцитов с абсолютным числом нейтрофилов  $<1,0 \times 10^9/\text{л}$  [6,105].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** *детм в возрасте  $<1$  года #филграстим\*\* (ЛО3АА) назначается по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей и разрешения локального этического комитета медицинской организации.*

*Нейтропения чаще развивается при применении ритуксимаба\*\* и тоцилизумаба\*\*, реже – канакинумаба\*\* и ингибиторов ФНО-альфа. При развитии нейтропении введение ГИБП и инъекции/прием иммунодепрессанта прекращаются. Прием ранее назначенных ГКС*

*перорально следует продолжить. Лечение филграстимом\*\* (ЛО3АА) проводится в течение 3–5 дней (при необходимости — дольше). Лечение ГИБП и/или иммунодепрессантом возобновляется после восстановления числа нейтрофилов  $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ . При повторных эпизодах нейтропении проводится консультация с врачом ревматологом стационара (в том числе дистанционная).*

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

- Рекомендуется назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора филграстима\*\* (ЛО3АА) в дозе 5–10 мкг/кг/сутки подкожно в сочетании с антибиотиками широкого спектра действия внутривенно при фебрильной нейтропении (нейтропения, сопровождающаяся лихорадкой) с абсолютным числом нейтрофилов  $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$  [6,105].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** *детям в возрасте  $< 1$  года #филграстим\*\* (ЛО3АА) назначается по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей и разрешения локального этического комитета медицинской организации.*

*Инфузии/инъекции ГИБП, инъекции/прием иммунодепрессанта прекращаются. Прием ранее назначенных ГКС перорально следует продолжить.*

*Лечение филграстимом\*\* (ЛО3АА) проводится в течение 3–5 дней (при необходимости — дольше). Лечение ГИБП и/или иммунодепрессантом возобновляется после восстановления числа нейтрофилов  $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ .*

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

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

- Рекомендуется выполнить биохимический анализ крови общетерапевтический всем пациентам не реже 1 раза в 2–4 нед для контроля активности заболевания, функции печени, почек, поджелудочной железы, электролитного баланса в условиях проведения иммуносупрессивной и генно-инженерной биологической терапии [6].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** *определяются уровни общего белка, альбумина, общего билирубина, свободного и связанного билирубина, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, глюкозы,*

ферритина, триглицеридов, холестерина, калия, натрия, общего кальция в крови; активности ЛДГ, креатинкиназы, АСТ, АЛТ, ГГТ, амилазы, ЩФ крови, железа сыворотки крови.

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

Лечение ГИБП и/или иммунодепрессантом возобновляется в той же дозе после восстановления показателя (ей) биохимического анализа крови.

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

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

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

- Рекомендуется проявлять настороженность в отношении возможного развития инфекционных заболеваний у пациентов с сЮА, получающих ГИБП и/или иммунодепрессанты в сочетании или без ГКС [5].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** терапия ГИБП и иммунодепрессантам прекращается. Прием ранее назначенных ГКС перорально следует продолжить. Проводится консультация (в том числе дистанционная) с врачом-ревматологом стационара для решения вопроса о дальнейшей терапевтической тактике.

- Рекомендуется проведение контроля эффективности ГИБП и/или иммунодепрессанта с целью своевременного решения вопроса о «переключении» на иммунодепрессант и/или ГИБП с другим механизмом действия для достижения ремиссии заболевания, предотвращения развития осложнений болезни и прогрессирования инвалидизации пациента [6,7,93].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** контроль эффективности противоревматических препаратов проводится не реже 1 раза в мес, особое внимание уделяется развитию вторичной неэффективности. Вторичная неэффективность ГИБП и/или иммунодепрессанта проявляется «ускользанием» эффекта и нарастанием активности системных проявлений и/или артрита и может развиваться на любом этапе лечения. При развитии вторичной неэффективности проводится срочная консультация с врачом-ревматологом стационара (в том числе дистанционная). Инфузии ГКС перед очередным введением ГИБП не проводятся. Решение о необходимости коррекции терапии, условиях, в которых следует ее проводить, принимает врач-ревматолог стационара, инициировавшего назначение терапии по итогам консультации (в том числе дистанционной).

- Рекомендуется проведение контроля переносимости ГИБП и/или иммунодепрессанта всем пациентам для предотвращения развития тяжелых токсических осложнений, своевременной отмены препарата и «переключение» на иммунодепрессант и/или ГИБП с другим механизмом действия [93,95,96].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)**

**Комментарии:** непереносимость ГИБП и/или иммунодепрессанта может развиваться на любом этапе лечения. При развитии непереносимости вне зависимости от степени выраженности ГИБП и/или иммунодепрессант отменяется. Прием ранее назначенных ГКС перорально следует продолжить. Инфузии ГКС перед очередным введением ГИБП не проводятся.

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

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

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

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** интерстициальная пневмония наиболее часто развивается на фоне применения ритуксимаба\*\*, реже – 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 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\*\* (J05AB) в дозе 20 мг/кг/сутки перорально в 4 приема (5мг/кг/прием) в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению иммунокомпрометированных детей [74,91,114].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

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

*Лечение ГИБП и инъекции/прием иммунодепрессанта прекращаются на время проведения противовирусной терапии. Прием ранее назначенных ГКС перорально следует продолжить.*

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

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

*Лечение ГИБП и/или иммунодепрессантом возобновляется после полного купирования клинических и лабораторных признаков инфекции и окончания противовирусной терапии.*

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

- Рекомендуется определение уровня иммуноглобулинов крови, содержания антител к антигенам ядра клетки и ДНК; СРБ в сыворотке крови проводится всем пациентам не реже 1 раз в 3 мес для контроля активности заболевания, иммунодефицитного состояния, развивающегося в условиях лечения иммунодепрессантом и ГИБП, побочных эффектов ингибиторов ФНО-альфа [1,6,7].

### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** содержание антител к антигенам ядра клетки и ДНК определяется пациентам, получающих ингибиторы ФНО-альфа; уровень иммуноглобулинов крови снижается чаще всего при применении ритуксимаба\*\*. При снижении уровня иммуноглобулинов крови ребенок госпитализируется в ревматологическое отделение стационара для проведения заместительной терапии иммуноглобулином человека нормальным.

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. Инъекции ингибитора ФНО-альфа прекращается. Инъекции/прием иммунодепрессанта, прием ГКС перорально следует продолжить. Проводится консультация с врачом ревматологом стационара (в том числе дистанционно).

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

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

- Рекомендуется проведение очаговой пробы с туберкулином (реакция Манту, тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении) всем пациентам не реже 1 раза в 6 мес (по показаниям – чаще) для исключения инфицированности микобактериями туберкулеза на фоне противоревматической терапии [22,25].

### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

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

### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** микрогематурия, редко макрогематурия развивается как нежелательное явление лечения метотрексатом\*\*. При появлении гематурии метотрексат\*\* отменяется. Проводится консультация с врачом ревматологом стационара, в том числе дистанционная.

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

- Рекомендуется проведение регистрация ЭКГ всем пациентам не реже 1 раза в 3 мес в рамках диспансерного наблюдения для контроля за состоянием сердечно-сосудистой системы [1,6,7].

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

- Рекомендуется проведение УЗИ брюшной полости, сердца, почек всем пациентам не реже 1 раза в 6 мес в рамках диспансерного наблюдения для контроля активности болезни и нежелательных явлений противоревматической терапии [1,6,7].

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

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача – оториноларинголога первичный всем пациентам в течение 2-х недель после выписки из стационара для выявления очагов хронической инфекции ЛОР органов и решения вопроса об их санации, а также для диагностики острой инфекции ЛОР органов, развившейся в условиях противоревматической терапии [6,8,28].

**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, для профилактики инфекционных осложнений в условиях противоревматической терапии [6,8,28].

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

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога диспансерный всем пациентам с сЮА, не реже 1 раза в 3 месяца в рамках диспансерного наблюдения для контроля за состоянием ЛОР органов с целью раннего выявления патологии, и ее лечения для профилактики развития инфекционных осложнений в условиях противоревматической терапии [6,8].

**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 для разработки индивидуальной программы кардиотропной и/или гипотензивной терапии на основе рекомендаций врача - детского кардиолога стационара [5].

**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 для контроля эффективности индивидуальной программы кардиотропной и/или гипотензивной терапии на основе рекомендаций врача - детского кардиолога стационара [5].

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

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-детского стоматолога первичный всем пациентам с сЮА в течение 1 мес после выписки из стационара для выявления очагов хронической инфекции ротовой полости и решения вопроса об их санации, а также для диагностики острой инфекции ротовой полости, развившейся в условиях противоревматической терапии [7,8].

**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, для профилактики инфекционных осложнений в условиях противоревматической терапии [7,8].

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

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-детского стоматолога диспансерный всем пациентам с сЮА, 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 [7,8].

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

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный с обязательной биомикроскопией глаза всем пациентам с сЮА в течение 1 мес после выписки из стационара с выявленной патологией органа зрения и разработки индивидуальной программы лечения на основе рекомендаций врача офтальмолога стационара [7,8].

**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 для контроля эффективности лечения и при необходимости его коррекции [7,8].

**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 3 мес в рамках диспансерного наблюдения для контроля за состоянием органа зрения [7,8].

**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 для разработки индивидуальной программы диетического питания [7,8].

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

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-диетолога повторный всем пациентам для контроля/коррекции индивидуальной программы диетического питания [7,8].

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

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-фтизиатра первичный пациентов с положительными результатами очаговой пробы с туберкулином и/или и/или очаговыми, инфильтративными изменениями в легких для решения вопроса о проведении химиопрофилактики или противотуберкулезной химиотерапии [22,25].

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

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

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача – детского эндокринолога первичный в течение 2-х недель после выписки из стационара всем пациентам, получающим ГКС, и стероидным диабетом для назначения индивидуальной программы, рекомендованной врачом – детским эндокринологом стационара [1,2].

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

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача – детского эндокринолога диспансерный всем пациентам, получающим ГКС, и стероидным диабетом для контроля/коррекции индивидуальной программы, рекомендованной врачом – детским эндокринологом стационара [1,2].

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

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-ортопеда травматолога первичный в течение 2-х недель после выписки из стационара пациентам с сЮА с функциональной недостаточностью суставов, нарушением роста костей в длину, подвывихах, болью в спине после выписки из стационара для решения вопроса о необходимости ортопедической коррекции [1,38].

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

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача – ортопеда травматолога диспансерный всем пациентам с сЮА не реже 1 раза в 3 мес в рамках диспансерного наблюдения для выявления функциональных нарушений и контроля проведения ортопедической коррекции [1,38].

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

- Рекомендуется прием (тестирование, консультация) медицинского психолога первичный в течение 2-х недель после выписки из стационара всем пациентам и их родителям после выписки из стационара для разработки программы психологической реабилитации для пациента и его родителей [42,108].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)**

- Рекомендуется прием (тестирование, консультация) медицинского психолога повторный всем пациентам и их родителям после завершения программы психологической реабилитации для оценки ее эффективности [42,108].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)**

- Рекомендуется прием (тестирование, консультация) медицинского психолога диспансерный всем пациентам и их родителям не реже 1 раза в 3 мес в рамках диспансерного наблюдения тестирования психологического состояния пациентов и их родителей [42,108].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)**

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-физиотерапевта первичный всем в течение 2-х недель после выписки из стационара пациентам с нарушением функции суставов для разработки программы физиотерапевтических процедур [1,83].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача по ЛФК первичный в течение 2-х недель после выписки из стационара всем пациентам с сЮА после выписки из стационара для разработки индивидуальной программы реабилитации на основе рекомендаций врача по ЛФК стационара [83].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

- Рекомендуется проведение медицинской реабилитации всем пациентам с функциональной недостаточностью в рамках индивидуальной программы реабилитации [42,83,108].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-физиотерапевта повторный всем пациентам для контроля эффективности программы программы реабилитации [1,83].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача по ЛФК повторный пациентам с сЮА по индивидуальным показаниям для контроля эффективности программы реабилитации [83].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача по ЛФК диспансерный [83].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** *проводится всем пациентам с сЮА не реже 1 раз в 3 мес в рамках диспансерного наблюдения.*

- Рекомендуется плановая госпитализация в ревматологическое отделение стационара, инициировавшего терапию ГИБП и/или иммунодепрессанта, всех пациентов для контроля эффективности и безопасности терапии.

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

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

- Рекомендуется внеплановая госпитализация по показаниям в ревматологическое отделение стационара, инициировавшего назначение ГИБП/иммунодепрессанта для обследования и коррекции терапии на любом этапе лечения при развитии обострения/осложнений сЮА, сопутствующих заболеваний, осложнений/побочных эффектов/стойкой непереносимости ГИБП/иммунодепрессанта [6,8].

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

**5.4. Онконастороженность у пациентов с юношеским артритом с системным началом в условиях лечения ГИБП/иммунодепрессантами**  
**Учитывая, что одним из нежелательных эффектов терапии ГИБП являются онкологические/онко-гематологические/лимфопролиферативные заболевания, необходимо помнить об онконастороженности на любом этапе лечения (в стационаре и условиях диспансерного наблюдения).**

При подозрении на онкологическое/онко-гематологическое/ лимфопролиферативное заболевание следует немедленно отменить 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 иммунодепрессант и/или ГИБП, с нетипичным течением болезни для исключения онкологических/онко-гематологических/ лимфопролиферативных заболеваний/метастатического поражения костного мозга [37].

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

- Рекомендуется проведение биопсии лимфатического узла (периферического, по показаниям — внутрибрюшного, внутригрудного) с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) с цитологическим исследованием препарата тканей лимфоузла и патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала лимфоузла пациентам с выраженным увеличением размеров периферических и/или внутригрудных, и/или внутрибрюшных лимфатических узлов,

получающим иммунодепрессант и/или ГИБП с нетипичным течением болезни для исключения онкологических/онко-гематологических/лимфопролиферативных заболеваний/ метастатического поражения лимфатического узла [37].

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

- Рекомендуется проведение МРТ головного мозга, органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза с внутривенным контрастированием с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям пациентам получающим, иммунодепрессант и/или ГИБП с нетипичным течением болезни для исключения онкологических/онко-гематологических/лимфопролиферативных заболеваний [37].

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

- Рекомендуется проведение КТ органов грудной полости с внутривенным контрастированием с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям пациентам получающим, иммунодепрессант и/или ГИБП с нетипичным течением болезни для исключения метастазов в легких/поражения органов средостения при онкологических/онко-гематологических/лимфопролиферативных заболеваниях [37].

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

- Рекомендуется проведение МРТ костной ткани и суставов с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям с внутривенным контрастированием пациентам получающим, иммунодепрессант и/или ГИБП, с нетипичным течением болезни для исключения онкологических/онко-гематологических заболеваний [37].

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

- Рекомендуется проведение КТ костей и пораженных суставов с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям с внутривенным контрастированием пациентам получающим, иммунодепрессант и/или ГИБП, с очагами деструкции в костях, нетипичных для сЮА для исключения онкологических/онко-гематологических заболеваний [37].

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

- Рекомендуется проведение ПЭТ, совмещенной с КТ с опухолетропными РФП с контрастированием, при необходимости, ПЭТ всего тела с опухолетропными РФП с

применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям пациентам, получающим иммунодепрессант и/или ГИБП с выраженной артралгией, миалгией, осалгией, деструктивными изменениями в костях, инфильтратами в подкожно-жировой клетчатке, очагами в паренхиматозных органах, головном мозге, спинном мозге для исключения онкологических/ онкогематологических/ лимфопролиферативных заболеваний [37]

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

- Рекомендуется проведение сцинтиграфии полипозиционной костей с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям [37].

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

**Комментарии:** *проводится пациентам, получающим, иммунодепрессант и/или ГИБП, с очагами деструкции в костях, нетипичными для сЮА, для исключения злокачественных новообразований/метастатического поражения костей.*

- 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 иммунодепрессант и/или ГИБП с нетипичным течением болезни для исключения гемобластозов/ лимфопролиферативных заболеваний/метастатического поражения костного мозга [37].

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

- Рекомендуется проведение биопсии кости с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) с патолого-анатомическое исследованием биопсийного (операционного) материала кости пациентам получающим, иммунодепрессант и/или ГИБП, с очагами деструкции в костях, не типичными для сЮА, для исключения злокачественных новообразований/метастатического поражения костей [37].

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

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача онколога-гематолога детского первичный пациентам, у которых по результатам обследования заподозрено/выявлено онкологическое/онко-гематологическое/ лимфопролиферативное заболевание, либо метастатическое поражение для решения вопроса о переводе ребенка в профильное учреждение для дальнейшего обследования и лечения [37,21].

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

## **6. Организация оказания медицинской помощи**

### **6.1. Показания к госпитализации и выписке пациентов.**

#### **Подозрение на сЮА.**

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

#### **Показания к выписке**

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

#### **Установленный диагноз сЮА, активная стадия.**

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

#### **Показания к выписке**

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

Стабилизация состояния на фоне лекарственной терапии: купирование лихорадки, других системных проявлений, снижение активности суставного синдрома.

  - Выраженная тенденция к нормализации/нормализация лабораторных показателей активности.

#### **Установленный диагноз сЮА с активным гемофагоцитарным синдромом.**



Диагностика, в том числе дифференциальная диагностика, и назначение терапии всем пациентам проводится в условиях ревматологического отделения стационара.

#### **Показания к выписке**

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

#### **Установленный диагноз сЮА.**

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

#### **Показания к выписке**

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

#### **Установленный диагноз сЮА в стадии ремиссии.**

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

#### **Показания к выписке**

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

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

**6.2. Нормативно-правовые документы, в соответствии с которыми оказывается медицинская помощь детям с юношеским артритом с системным началом:**

- Постановление Правительства РФ 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».

- Постановление Правительства РФ от 26 ноября 2018 г. № 1416 «О порядке организации обеспечения лекарственными препаратами лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, гемолитико-уремическим синдромом, сЮА, мукополисахаридозом I, II и VI типов, лиц после трансплантации органов и (или) тканей, а также о признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации» (с изменениями и дополнениями).

- Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 25 октября 2012 года № 441н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи детям по профилю «ревматология» (с изменениями на 12 октября 2016 года), зарегистрирован Министерством Зарегистрировано в Министерстве юстиции Российской Федерации 25 декабря 2012 года, регистрационный N 26370.

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

## **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» [6,8].

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

Присвоение статуса «ребенок инвалид» детям с сЮА 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 сЮА патогенетическим ГИБП, высока вероятность развития обострения/повышения активности заболевания, развития полиорганной недостаточности, прогрессирования поражения суставов и функциональной недостаточности пациента.

### **7.1 Исходы и прогноз**

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

*Факторы неблагоприятного прогноза (АКР, 2011) [4]:*

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

## Критерии оценки качества медицинской помощи

### Организационно-технические условия оказания медицинской помощи.

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

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

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
1	Диагностика, в том числе дифференциальная диагностика, всем пациентам с подозрением на сЮА выполнена в условиях ревматологического отделения стационара.	С
2	Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый	С
3	Выполнен анализ крови биохимический общетерапевтический	С
4	Выполнено исследование коагулограммы (ориентировочное исследование системы гемостаза (активность антитромбина III; уровень пламиногена и фибриногена, концентрация Д-димера, уровень растворимых фибринмономерных комплексов в крови, протромбиновое (тромбопластиновое) время в крови или в плазме, активированное частичное тромбопластиновое время, тромбобиновое время в крови, фактор Виллебранда в крови)	С
5	Выполнена тромбоэластография всем пациентам с признаками тромбоза и гипокоагуляции	С
6	Выполнено определение уровня иммуноглобулинов крови, содержания антител к антигенам ядра клетки и ДНК; антистрептолизина-О в сыворотке крови; РФ, антител к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА), антицентромерных антител в крови, антител к РНК, антител к циклическому цитрулиновому пептиду (АЦЦП) в крови; антител к Sm-антигену; к SLc70, уровня С3, С4 фракции комплемента; СРБ в сыворотке крови	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
7	Выполнено определение HLA-антигенов (антигена HLA-B27)	С
8	Выполнен клинический анализ мочи	С
9	Выполнен комплекс исследований для диагностики криопирин-ассоциированных синдромов и других аутовоспалительных синдромов	С
10	Выполнено исследование уровня прокальцитонина в крови	С
11	Выполнено иммунофенотипирование периферической крови для выявления субпопуляционного состава лимфоцитов (основных)	С
12	Выполнена очаговая проба с туберкулином (реакция Манту, тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении) и исследование уровня интерферона-гамма на антигены <i>Mycobacterium tuberculosis complex</i> в крови	С
13	Выполнено определение антител к сальмонелле кишечной ( <i>Salmonella enterica</i> ) в крови; определение антител классов М, G (IgM, IgG) к иерсинии псевдотуберкулеза ( <i>Yersinia pseudotuberculosis</i> ) в крови	С
14	Выполнено определение антител к микоплазме пневмонии ( <i>Mycoplasma pneumoniae</i> ), к хламидии трахоматис ( <i>Chlamidia trachomatis</i> ), к хламидии птичьей ( <i>C. Psittaci</i> ) в крови	С
15	Выполнено определение ДНК возбудителей иксодовых клещевых боррелиозов группы <i>Borrelia burgdorferi sensu lato</i> в крови методом ПЦР; определение антител класса М (IgM) к возбудителям иксодовых клещевых боррелиозов группы <i>Borrelia burgdorferi sensu lato</i> в крови; определение антител класса G (IgG) к возбудителям иксодовых клещевых боррелиозов группы <i>Borrelia burgdorferi sensu lato</i> в крови, определение суммарных антител к возбудителям иксодовых клещевых боррелиозов группы <i>Borrelia burgdorferi sensu lato</i> в крови пациентам, у которых есть анамнестические данные о походе в лес, проживании в районах, эндемичных по распространению клеща, укусе клеща	С
16	Выполнено определение ДНК вирусов Эпштейна-Барр ( <i>Epstein – Barr virus</i> ), цитомегаловируса ( <i>Cytomegalovirus</i> ), вируса простого герпеса 1 и 2	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
	типов ( <i>Herpes simplex virus types 1, 2</i> ) методом ПЦР в периферической крови (количественное исследование), слюне и моче	
17	Выполнено молекулярно-биологическое исследование крови на токсоплазмы ( <i>Toxoplasma gondii</i> ) пациентам, у которых есть данные о наличии контакта с животными	С
18	Выполнено микробиологическое (культуральное) исследование слизи с миндалин и задней стенки глотки на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы	С
19	Выполнено микробиологическое (культуральное) исследование крови и мочи на стерильность	С
20	Выполнено исследование уровня кальпротектина в кале	С
21	Выполнена ЭхоКГ	С
22	Выполнена регистрация ЭКГ	С
23	Выполнено УЗИ пораженных суставов	С
24	Выполнено комплексное УЗИ внутренних органов	С
25	Выполнена рентгенография/КТ пораженных суставов с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям	С
26	Выполнена КТ пораженных суставов пациентам с моноартритом или поражением двух суставов рекомендуется проведение для исключения туберкулеза костей, остеомиелита, доброкачественных и злокачественных опухолей, метастазов в кости с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям	С
27	Выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) с внутривенным контрастированием пораженных суставов с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям	А

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
28	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
29	Выполнена ЭГДС с биопсией пищевода, желудка, 12-перстной кишки, тощей кишки с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям с патологоанатомическим исследованием биопсийного (операционного) препарата, пищевода, желудка, 12-перстной кишки, тонкой кишки	С
30	Выполнена колоноскопия с биопсией с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) и патологоанатомическим исследованием биопсийного (операционного) препарата толстой кишки	С
31	Выполнена тонкокишечная эндоскопия видеокапсульная пациентам с клиническими признаками ВЗК и/или в значительной мере повышенным кальпротектином в кале при отсутствии изменений по данным ЭГДС и колоноскопии	С
32	Выполнена КТ органов грудной полости с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям	С
33	Выполнена МРТ головного мозга, органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза с внутривенным контрастированием с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям	С
34	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	С
35	Выполнена ПЭТ, совмещенная с КТ с опухолетропными РФП с контрастированием, при необходимости, ПЭТ всего тела с	С



№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
	туморотропными РФП пациентам с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям с выраженной артралгией, миалгией, осалгией, деструктивными изменениями в костях, инфильтратами в подкожно-жировой клетчатке, очагами в паренхиматозных органах, головном мозге, спинном мозге	
36	Выполнена скintiграфия полипозиционная костей с применением анестезиологического пособия по показаниям пациентам с очагами деструкции в костях, не типичными для сЮА	С
37	Выполнена трепанобиопсия костей таза под контролем КТ 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	С
38	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, не типичными для сЮА	С
39	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача онколога – гематолога детского первичный пациентам, у которых по результатам обследований заподозрено онкологическое или онко-гематологическое заболевание	С
40	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача – ортопеда-травматолога первичный пациентам с объемными и деструктивными изменениями, а также с деформациями в костях, не типичными для сЮА	С
41	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача – оториноларинголога первичный	С
42	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
43	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-детского стоматолога первичный	C
44	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача – невролога первичный пациентам с неврологической симптоматикой, отставанием в психомоторном развитии, психотическими реакциями	C
45	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	C
46	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача – сурдолога оториноларинголога первичный пациентам с подозрением на аутовоспалительные синдромы	C
47	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача – генетика первичный пациентам с множественными малыми аномалиями развития, синдромом дисплазии соединительной ткани, с подозрением на аутовоспалительные синдромы	C
48	Выполнен прием (тестирование, консультация) медицинского психолога первичный всем пациентам с возраста 1 года и их родителям (вне зависимости от возраста ребенка)	C

**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	Выполнена оценка выраженности и характера лихорадки	C

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
3	Выполнена оценка общего состояния	С
4	Выполнен осмотр кожных покровов	С
5	Выполнен осмотр лимфатических узлов	С
6	Выполнены анализ жалоб, осмотр, перкуссия и пальпация органов сердечно-сосудистой системы	С
7	Выполнены анализ жалоб, осмотр, перкуссия и пальпацию органов дыхательной системы	С
8	Выполнены анализ жалоб, осмотр, перкуссия и пальпация органов пищеварительной системы	С
9	Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый	С
10	Выполнен анализ крови биохимический общетерапевтический	С
11	Выполнено исследование коагулограммы (ориентировочное исследование системы гемостаза (активность антитромбина III; уровень плазминогена и фибриногена, концентрация Д-димера, уровень растворимых фибринмономерных комплексов в крови, протромбиновое (тромбопластиновое) время в крови или в плазме, активированное частичное тромбопластиновое время, тромбиновое время в крови, фактор фон Виллебранда в крови)	С
12	Выполнена тромбоэластография пациентам с признаками тромбоза и гипокоагуляции	С
13	Выполнено исследование уровня прокальцитонина в крови	С
14	Выполнено комплексное УЗИ внутренних органов	С
15	Выполнена ЭхоКГ	С
16	Выполнена регистрация ЭКГ	С
17	Выполнена КТ органов грудной полости с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
18	Выполнена МРТ головного мозга с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям пациентам неврологической симптоматикой	C
19	Выполнены УЗИ и/или МРТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) бия по показаниям	C
20	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-невролога повторный пациентам с неврологической симптоматикой	C
21	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога повторный с оценкой состояния сред и оболочек глаза, зрительного нерва, сетчатки и глазного дна пациентам с геморрагическим синдромом	C

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

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
1	Обследование перед назначением/коррекцией противоревматической терапии всем пациентам с установленным диагнозом сЮА, активная стадия выполнено в условиях ревматологического стационара.	C
2	Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый	C
3	Выполнен анализ крови биохимический общетерапевтический	C
4	Выполнено исследование коагулограммы (ориентировочное исследование системы гемостаза (активность антитромбина III; уровень пламиногена и фибриногена, концентрация Д-димера, уровень растворимых фибринмономерных комплексов в крови, протромбиновое (тромбопластиновое) время в крови или в плазме, активированное	C

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
	частичное тромбопластиновое время, тромбиновое время в крови, фактор фон Виллебранда в крови)	
5	Выполнена тромбоэластография всем пациентам с, признаками тромбоза и гипокоагуляции	С
6	Выполнено определение уровня иммуноглобулинов крови, содержания антител к антигенам ядра клетки и ДНК; антистрептолизина-О в сыворотке крови; СРБ в сыворотке крови	С
7	Выполнен клинический анализ мочи	С
8	Выполнено исследование уровня прокальцитонина в крови всем пациентам с лихорадкой	С
9	Выполнено иммунофенотипирование периферической крови для выявления субпопуляционного состава лимфоцитов (основных) пациентам, часто болеющим вирусными, гнойными бактериальными инфекциями, в том числе оппортунистическими	С
10	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
11	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
12	Выполнено определение антител к микоплазме пневмонии ( <i>Mycoplasma pneumoniae</i> ), к хламидии трахоматис ( <i>Chlamidia trachomatis</i> ), к хламидии птичьей ( <i>C. Psittaci</i> ) в крови	С
13	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

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
14	Выполнено микробиологическое (культуральное) исследование слизи с миндалин и с задней стенки глотки на аэробные и факультативно анаэробные микроорганизмы	С
15	Выполнено микробиологическое (культуральное) исследование крови и мочи на стерильность пациентам с фебрильной и гектической лихорадкой	С
16	Выполнено исследование уровня кальпротектина в кале пациентам с клиническими проявлениями ВЗК	С
17	Выполнена ЭхоКГ	С
18	Выполнена регистрация ЭКГ	С
19	Выполнено холтеровское мониторирование сердечного ритма пациентам с аритмией, патологическими изменениями по данным электрокардиографии, пациентам с артериальной гипертензией	С
20	Выполнено суточное мониторирование артериального давления пациентам с артериальной гипертензией	С
21	Выполнено УЗИ пораженных суставов	С
22	Выполнено комплексное УЗИ внутренних органов	С
23	Выполнена рентгенография/КТ пораженных суставов с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям	С
24	Выполнена МРТ пораженных суставов с внутривенным контрастированием с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям	А
25	Выполнена ЭГДС с биопсией желудка/12-перстной кишки с определением <i>Helicobacter pylori</i> с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
26	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача – ортопеда-травматолога первичный пациентам с функциональной недостаточностью суставов, нарушением роста костей в длину, подвывихами, болью в спине	С
27	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача – оториноларинголога первичный	С
28	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный	С
29	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-детского кардиолога первичный пациентам с нарушением сердечной деятельности и/или артериальной гипертензией	С
30	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача – детского эндокринолога первичный пациентам с сопутствующей эндокринологической патологией	С
31	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-детского стоматолога первичный	С
32	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-фтизиатра первичный пациентам с положительными результатами очаговой пробы с туберкулином и/или повышенным уровнем интерферона-гамма на антигены <i>Mycobacterium tuberculosis complex</i> в крови и/или очаговыми, инфильтративными изменениями в легких	С
33	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача – невролога первичный пациентам с неврологической симптоматикой, отставанием в психомоторном развитии, психотическими реакциями	С
34	Выполнен прием (тестирование, консультация) медицинского психолога первичный пациентам с возраста 1 года и их родителям	В
35	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-физиотерапевта первичный всем пациентам с функциональной недостаточностью для разработки индивидуальной программы реабилитации после снижения активности заболевания	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
36	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача – по ЛФК первичный всем пациентам с функциональной недостаточностью для разработки индивидуальной программы реабилитации после снижения активности заболевания	C

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

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
1	Назначение противоревматической терапии всем пациентам после проведения диагностики, в том числе дифференциальной диагностики, и установления/подтверждения диагноза сЮА выполнено в условиях ревматологического отделения стационара	C
2	Проведена монотерапия НПВП у пациентов с неустановленным диагнозом сЮА длительностью не более 1 мес на этапе обследования	C
3	Выполнено назначение диклофенака 2–3 мг/кг/сутки или нимесулида 3–5 мг/кг/сутки, или мелоксикама 7,5–15 мг/сутки, или ибупрофена 30 мг/кг/сутки	C
4	Выполнено назначение ГКС перорально/внутривенно/внутрисуставно, и/или иммунодепрессантов, и/или ГИБП после исключения онкологических/онко-гематологических/пролиферативных заболеваний	C
5	Проведена терапия системными ГКС при опасных для жизни системных проявлениях (стойкая фебрильная/гектическая лихорадка/кардит/пневмонит/серозит)	C
6	Выполнено назначение системных ГКС: пульс-терапии метилпреднизолоном в дозе 10–30 мг/кг/введение в течение 3, при необходимости — 5 дней подряд	C



№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
7	Выполнено назначение ГКС для перорального приема (преднизолон, метилпреднизолон) в дозе 0,5-1 мг/кг в сутки при неэффективности пульс-терапии метилпреднизолоном (при персистировании лихорадки/кардита/серозита/пневмонита/развитии гемофогоцитарного синдрома)	С
8	Выполнено внутрисуставное введение бетаметазона или триамцинолон при наличии активного моно-олигоартрита	В
9	Выполнено назначение тоцилизумаба/канакинумаба	А
10	Выполнено назначение тоцилизумаба в дозе 8 мг/кг на введение — у детей с массой тела $\geq 30$ кг; 12 мг/кг на введение — у детей с массой тела $< 30$ кг внутривенно 1 раз в 2 нед или подкожно в дозе 162 мг 1 раз в 2 недели у детей с массой тела $< 30$ кг или 162 мг 1 раз в неделю у детей с массой тела $\geq 30$ кг	А
11	Выполнено назначение канакинумаба подкожно в дозе 4 мг/кг на введение 1 раз в 4 недели	А
12	Детям в возрасте младше 2-х лет назначение тоцилизумаба/канакинумаба выполнено по жизненным показаниям, по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей	С
13	Выполнено назначение метотрексата при активном артрите вне зависимости от наличия системных проявлений	В
14	Выполнено назначение метотрексата подкожно в градуированных шприцах в дозе 15 мг/м <sup>2</sup> /нед	В
15	Выполнено назначение фолиевой кислоты для предотвращения побочных эффектов применения метотрексата	В
16	Выполнено назначение фолиевой кислоты в дозе 1 мг/сут каждый день или 2,5 мг\сут 1 раз в неделю перорально через день в период приема метотрексата	В

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
17	Выполнено переключение на лефлуноמיד при развитии непереносимости метотрексата на любом этапе лечения	С
18	Выполнено назначение лефлуномида у детей с массой тела < 20 кг в дозе 10 мг в сутки перорально однократно через день; у детей с массой тела > 20 и < 40 кг – в дозе 10 мг перорально ежедневно; у детей с массой тела > 40 кг – в дозе 20 мг в сутки перорально ежедневно.	С
19	Назначение лефлуномида выполнено по жизненным показаниям, по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей и детей в возрасте старше 15 лет.	С
20	Выполнено переключение на второй ГИБП (канакинумаб/тоцилизумаб) при неэффективности первого ГИБП: персистировании системных проявлений и/или недостижении пациентом 50% улучшения по критериям АКРпеди через 3 мес или стадии неактивной болезни по критериям С. Wallace – через 6 мес монотерапии тоцилизумабом/канакинумабом или в сочетании с метотрексатом; или на любом этапе лечения при нарастании активности болезни	А
21	Выполнено переключение на канакинумаб в дозе 4 мг/кг подкожно 1 раз в 4 недели при развитии непереносимости тоцилизумаба на любом этапе лечения	А
22	Выполнено переключение на тоцилизумаб у детей с массой тела $\geq 30$ кг в дозе 8 мг/кг/введение внутривенно 1 раз в 2 нед или в дозе 162 мг подкожно 1 раз в неделю; у детей с массой тела < 30 кг – в дозе 12 мг/кг/введение внутривенно или 162 мг подкожно 1 раз в 2 нед при развитии непереносимости канакинумаба на любом этапе лечения	А, С
23	Выполнено переключение на третий ГИБП (ритуксимаб) при неэффективности второго ГИБП (тоцилизумаб/канакинумаб): персистировании системных проявлений и/или недостижении пациентом 50% улучшения по критериям АКРпеди через 3 мес или стадии неактивной болезни по критериям С. Wallace – через 6 мес	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
	монотерапии вторым ГИБП или в сочетании с метотрексатом; или на любом этапе лечения при нарастании активности болезни	
24	Выполнено переключение на ритуксимаб при непереносимости монотерапии тоцилизумабом и канакинумабом или в сочетании с метотрексатом или с лефлуномидом на любом этапе лечения	С
25	Назначение ритуксимаба выполнено по жизненным показаниям, по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей/пациентов в возрасте старше 15 лет	С
26	Выполнено назначение ритуксимаба внутривенно в дозе 375 мг/м <sup>2</sup> в неделю 1 раз в нед в течение 4 последовательных нед	С
27	Выполнен контроль эффективности ритуксимаба через 16-24 нед и далее каждые 6 мес	С
28	Выполнено назначение ритуксимаба в комбинации с ко-тримоксазолом в дозе 5 мг/кг перорально 3 раза в неделю для профилактики пневмоцистной пневмонии	С
29	Выполнено переключение на ингибитор ФНО-альфа (этанерцепт/адалимумаб/голимумаб) при активном артрите и ремиссии системных проявлений не менее 1 года, которая развилась на фоне лечения тоцилизумабом или канакинумабом, или ритуксимабом	А
30	Выполнено назначение адалимумаба у детей с 13 до 17 лет в дозе 40 мг 1 раз в 2 недели, у детей с 2 до 12 лет – 24 мг/м <sup>2</sup> площади поверхности тела, максимальная доза – 40 мг	А
31	Выполнено назначение этанерцепта 0,4 мг/кг/введение подкожно 2 раза в нед или 0,8 мг/кг/введение 1 раз в нед	А
32	Выполнено назначение голимумаба детям с массой тела < 40 кг в дозе 30 мг/м <sup>2</sup> 1 подкожно 1 раз в 4 нед; детям с массой тела >40 кг в дозе 50 мг подкожно 1 раз в 4 нед	А

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
33	Детям в возрасте <2-х лет назначение адалимумаба/этанерцепта, детям с массой тела <40 кг назначение голимумаба выполнено по жизненным показаниям, по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей и детей в возрасте ≥15 лет	С
34	Выполнена иммунизация вакциной для профилактики пневмококковой инфекции, содержащей капсулярные полисахариды 13 серотипов пневмококка всех пациентов с сЮА, получающих иммунодепрессант и/или ГИБП (за исключением ритуксимаба)	В
35	Выполнена иммунизация вакциной для профилактики пневмококковой инфекции, содержащей капсулярные полисахариды 13 серотипов пневмококка, за 2 недели до инфузии тоцилизумаба; за 4 недели до инъекции канакиумаба; за 1 неделю до инъекции этанерцепта; за 2 недели до инъекции адалимумаба, за 4 нед до инъекции голимумаба	В
36	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача – оториноларинголога повторный всем пациентам с очагами хронической инфекции с целью контроля санации	С
37	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога повторный с обязательной биомикроскопией глаза всем пациентам с осложненной стероидной катарактой для контроля эффективности терапии, а также решения вопроса об оперативном лечении в условиях офтальмологического стационара	С
38	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-детского кардиолога повторный пациентам с нарушением сердечной деятельности и/или артериальной гипертензией для контроля эффективности кардиотропной и/или гипотензивной терапии	С
39	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача – детского эндокринолога повторный пациентам с эндокринологической патологией, в том числе получающих ГКС, для контроля эффективности терапии	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
40	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача – детского стоматолога повторный всем пациентам с очагами хронической инфекции с целью контроля санации	С
41	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача – невролога повторный пациентам с неврологической симптоматикой, отставанием в психомоторном развитии, психотическими реакциями для контроля эффективности терапии	С
42	Выполнен прием (тестирование, консультация) медицинского психолога повторный всем пациентам и их родителям после завершения программы психологической реабилитации для оценки ее эффективности	В
43	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача – диетолога повторный всем пациентам для контроля выполнения индивидуальной программы диетического питания, рекомендаций по пищевому поведению в амбулаторных условиях	С
44	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-физиотерапевта первичный всем пациентам с функциональной недостаточностью после снижения активности заболевания для разработки программы физиотерапевтических процедур в рамках индивидуальной программы реабилитации	А
45	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача – по ЛФК первичный всем пациентам с функциональной недостаточностью после снижения активности заболевания для разработки программы реабилитации	А
46	Выполнена индивидуальная программа медицинской реабилитации всем пациентам с функциональной недостаточностью после снижения активности заболевания	А
47	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-физиотерапевта повторный всем пациентам с функциональной недостаточностью после	А

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
	программы физиотерапевтических процедур для оценки ее эффективности	
48	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача – по ЛФК повторный всем пациентам с функциональной недостаточностью после окончания программы индивидуальной реабилитации для оценки ее эффективности	A
49	Достигнуто 50% улучшение по критериям АКРпеди через 3 мес лечения вне зависимости от применяемого ГИБП	C
50	Достигнута стадия неактивной болезни не позже 6 мес лечения вне зависимости от применяемого ГИБП	C
51	Достигнута ремиссия болезни через 12 мес вне зависимости от применяемого ГИБП	C

**Таблица 5. Критерии оценки качества лечения юношеского артрита с системным началом без активных системных проявлений и разной степенью активности артритом**

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
1	Назначение противоревматической терапии всем пациентам после проведения диагностики, в том числе дифференциальной диагностики, и установления/подтверждения диагноза сЮА выполнено в условиях ревматологического отделения стационара	C
2	Проведена монотерапия НПВП длительностью не более 1 мес на этапе обследования	C
3	Выполнено назначение диклофенак 2–3 мг/кг/сутки или нимесулида 3–5 мг/кг/сутки, или мелоксикама 7,5–15 мг/сутки, или ибупрофена 30 м/кг/сутки	C

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
4	Выполнено внутрисуставное введение бетаметазона или триамцинолона при наличии активного моно-олигоартрита	B
5	Выполнена иммунизация вакциной для профилактики пневмококковой инфекции, содержащей капсулярные полисахариды 13 серотипов пневмококка пациентов, получающих тоцилизумаб, за 2 недели до планируемой инфузии; пациентов, получающих канакинумаб, - за 4 недели до планируемой инъекции; пациентов, получающих этанерцепт, - за 1 неделю до планируемой инъекции; пациентов, получающих адалимумаб и голимумаб, - за 2 и 4 нед до планируемой инъекции	B
6	Выполнено назначение метотрексата при активном артрите подкожно в дозе 15 мг/м <sup>2</sup> /нед	B
7	Выполнено назначение фолиевой кислоты для предотвращения побочных эффектов применения метотрексата	B
8	Выполнено назначение фолиевой кислоты в дозе 1,0 мг/сут каждый день или 2,5 мг/сут 1 раз в неделю перорально в период приема метотрексата	B
9	Выполнено переключение на лефлуномид при недостижении пациентом 50% улучшения по критериям АКРпеди через 3 мес или стадии неактивной болезни по критериям C. Wallace – через 6 мес терапии метотрексатом; или на любом этапе лечения при нарастании активности болезни	C
10	Выполнено назначение лефлуномида у детей с массой тела < 20 кг в дозе 10 мг в сутки перорально однократно через день; у детей с массой тела > 20 и < 40 кг – в дозе 10 мг перорально ежедневно; у детей с массой тела > 40 кг – в дозе 20 мг в суки перорально ежедневно.	C
11	Выполнено назначение лефлуномида по жизненным показаниям, по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей и детей в возрасте старше 15 лет	C
12	Выполнено переключение на лефлуномид при развитии непереносимости метотрексата на любом этапе лечения	C

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
13	Выполнено назначение лефлуномида у детей с массой тела < 20 кг в дозе 10 мг в сутки перорально однократно через день; у детей с массой тела > 20 и < 40 кг – в дозе 10 мг перорально ежедневно; у детей с массой тела > 40 кг – в дозе 20 мг в сутки перорально ежедневно	С
14	Выполнено переключение на тоцилизумаб при недостижении пациентом 50% улучшения по критериям АКРпеди через 3 мес или стадии неактивной болезни по критериям С. Wallace – через 6 мес терапии метотрексатом/лефлуномидом; или на любом этапе лечения при повышении активности болезни	А
15	Выполнено назначение тоцилизумаба в дозе 8 мг/кг на введение — у детей с массой тела $\geq 30$ кг; 12 мг/кг на введение — у детей с массой тела < 30 кг внутривенно 1 раз в 2 нед или подкожно в дозе 162 мг 1 раз в 2 недели у детей с массой тела < 30 кг или 162 мг 1 раз в неделю у детей с массой тела $\geq 30$ кг	А, С
16	Детям в возрасте младше 2-х лет назначение тоцилизумаба выполнено по жизненным показаниям, по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей	С
17	Выполнено переключение на второй ингибитор ФНО-альфа (адалимумаб/этанерцепт/голимумаб) при недостижении пациентом 50% улучшения по критериям АКРпеди через 3 мес или стадии неактивной болезни по критериям С. Wallace – через 6 мес терапии тоцилизумабом в сочетании с метотрексатом/лефлуномидом; или на любом этапе лечения при повышении активности болезни	А
18	Выполнено переключение на ингибитор ФНО-альфа (этанерцепт/адалимумаб/голимумаб) при развитии непереносимости тоцилизумаба на любом этапе лечения	А
19	Выполнено назначение адалимумаба у детей с 13 до 17 лет в дозе 40 мг 1 раз в 2 недели, у детей с 2 до 12 лет – в дозе 24 мг/м <sup>2</sup> площади поверхности тела, максимальная доза - 40 мг	А



№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
20	Выполнено назначение этанерцепта 0,4 мг/кг/введение подкожно 2 раза в нед или 0,8 мг/кг/введение 1 раз в нед	А
21	Выполнено назначение голимумаба детям с массой тела менее 40 кг подкожно в дозе 30 мг/м <sup>2</sup> 1 раз в 4 недели, детям с массой тела более 40 кг – подкожно в дозе 50 мг 1 раз в 4 недели	А
22	Детям в возрасте <2-х лет назначение адалимумаба/этанерцепта, детям с массой тела < 40 кг назначение голимумаба выполнено по жизненным показаниям, по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей и ребенка в возрасте старше 15 лет	С
23	Выполнено переключение на канакинумаб в дозе 4 мг/кг подкожно 1 раз в 4 недели при неэффективности тоцилизумаба, ингибиторов ФНО-альфа в сочетании с метотрексатом или лефлуномидом	А
24	Выполнено переключение на канакинумаб при недостижении пациентом 50% улучшения по критериям АКРпеди через 3 мес или стадии неактивной болезни по критериям С. Wallace – через 6 мес терапии ингибитором ФНО-альфа в сочетании с метотрексатом/лефлуномидом; или на любом этапе лечения при повышении активности болезни	А
25	Выполнено переключение на канакинумаб в дозе 4 мг/кг подкожно 1 раз в 4 нед при развитии непереносимости ингибиторов ФНО-альфа на любом этапе лечения	А
26	Детям в возрасте <2-х лет назначение адалимумаба/этанерцепта, детям с массой тела < 40 кг назначение голимумаба выполнено по жизненным показаниям, по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей и ребенка в возрасте старше 15 лет	С
27	Выполнено переключение на ритуксимаб при недостижении пациентом 50% улучшения по критериям АКРпеди через 3 мес. или стадии неактивной болезни по критериям С. Wallace – через 6 мес. лечения	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
	тоцилизумабом, ингибиторами ФНО-альфа, канакинумабом в сочетании с метотрексатом или с лефлуномидом или на любом этапе лечения при повышении активности болезни	
28	Выполнено переключение на ритуксимаб при развитии непереносимости тоцилизумаба, ингибиторов ФНО-альфа, канакинумаба на любом этапе лечения	С
29	Выполнено назначение ритуксимаба внутривенно в дозе 375 мг/м <sup>2</sup> в неделю 1 раз в нед в течение 4 последовательных нед	С
30	Назначение ритуксимаба выполнено по жизненным показаниям, по решению врачебной комиссии, после получения информированного согласия родителей/пациентов в возрасте старше 15 лет	С
31	Выполнено назначение ритуксимаба в комбинации с ко-тримоксазолом в дозе 5 мг/кг перорально 3 раза в неделю для профилактики пневмоцистной пневмонии	С
32	Выполнена немедленная отмена ГИБП/иммунодепрессанта в случае развития аллергической реакции любой степени выраженности и переключение на ГИБП и/или иммунодепрессант с другим механизмом действия после купирования аллергической реакции.	А
33	Выполнено назначение антигистаминных препаратов, ГКС для внутривенного введения по показаниям при возникновении аллергической реакции назначаются	С
34	Выполнена отмена ГИБП/иммунодепрессанта в случае развития непереносимости любой степени выраженности и переключение на ГИБП/иммунодепрессант с другим механизмом действия	А
35	Достигнута стадия неактивной болезни/ремиссия вне зависимости от применяемого ГИБП не позже 6 мес лечения	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
36	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача - оториноларинголога повторный всем пациентам с очагами хронической инфекции с целью контроля санации	С
37	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача - стоматолога повторный всем пациентам с очагами хронической инфекции с целью контроля санации	С
38	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога повторный с обязательной биомикроскопией глаза всем пациентам с осложненной стероидной катарактой для контроля эффективности терапии, а также решения вопроса об оперативном лечении в условиях офтальмологического стационара	С
39	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-детского кардиолога повторный пациентам с нарушением сердечной деятельности и/или артериальной гипертензией для контроля эффективности кардиотропной и/или гипотензивной терапии	С
40	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача - детского эндокринолога повторный пациентам с эндокринологической патологией, в том числе получающих ГКС, для контроля эффективности терапии	С
41	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача - диетолога повторный всем пациентам для контроля выполнения индивидуальной программы диетического питания, рекомендаций по пищевому поведению в амбулаторных условиях	С
42	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача - невролога повторный пациентам с неврологической симптоматикой, отставанием в психомоторном развитии, психотическими реакциями для контроля эффективности терапии	С
43	Выполнен прием (тестирование, консультация) медицинского психолога повторный всем пациентам и их родителям после завершения	В

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
	программы психологической реабилитации для оценки ее эффективности	
44	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-физиотерапевта первичный всем пациентам с функциональной недостаточностью после снижения активности заболевания для разработки программы физиотерапевтических процедур в рамках индивидуальной программы реабилитации	A
45	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача - по ЛФК первичный всем пациентам с функциональной недостаточностью после снижения активности заболевания для разработки программы реабилитации	A
46	Выполнена медицинская реабилитация всем пациентам с функциональной недостаточностью после снижения активности заболевания	A
47	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-физиотерапевта повторный всем пациентам с функциональной недостаточностью после программы физиотерапевтических процедур для оценки ее эффективности	A
48	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача - по ЛФК повторный всем пациентам с функциональной недостаточностью после окончания программы индивидуальной реабилитации для оценки ее эффективности	A

**Таблица 6. Критерии оценки качества лечения юношеского артрита с системным началом 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 сЮА с гемофагоцитарным	C

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
	синдромом выполнено в условиях ревматологического отделения стационара	
2	Выполнено назначение пульс-терапии метилпреднизолоном в дозе 20–30 мг/кг/введение/дексаметазона в дозе 10–20 мг/м <sup>2</sup> /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 в 1 раз в 4 нед	А
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	Выполнены трансфузии крови и/или препаратов крови при развитии коагулопатии потребления по данным коагулограммы/тромбоэластографии; кровотечения	В
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	С

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

**Таблица 7. Критерии оценки качества контрольного обследования пациентов с юношеским артритом с системным началом в условиях стационара/дневного стационара, иницировавшего назначение ГИБП/иммунодепрессанта**

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
1	Выполнен контроль эффективности и безопасности противоревматической терапии всем пациентам с установленным диагнозом сЮА в стадии ремиссии в условиях ревматологического стационара через	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
	3 мес после назначения терапии; через 6 мес после назначения терапии; далее каждые 6 мес	
2	Выполнена оценка эффективности терапии по критериям АКРпеди и критериям неактивной болезни/ремиссии C.Wallace	С
3	Выполнена оценка безопасности противоревматической терапии	С
4	Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый	С
5	Выполнен анализ крови биохимический общетерапевтический	С
6	Выполнено определение уровня иммуноглобулинов крови, содержания антител к антигенам ядра клетки и ДНК; СРБ и прокальцитона в сыворотке крови	С
7	Выполнен комплекс исследований для исключения сепсиса (клинический анализ крови развернутый, биохимический анализ крови общетерапевтический, уровень СРБ сыворотки крови, уровень прокальцитонина крови, микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность, микробиологическое (культуральное) исследование слизи с миндалин и задней стенки глотки на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы, микробиологическое (культуральное) исследование мочи и отделяемого из ануса на бактериальные патогены с применением автоматизированного посева с определением чувствительности к антибактериальным препаратам, тромбоэластография, коагулограмма; МРТ органов брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства)	С
8	Выполнено исследование коагулограммы (ориентировочное исследование системы гемостаза (активность антитромбина III; уровень плазминогена и фибриногена, концентрация Д-димера, уровень растворимых фибринмономерных комплексов в крови, протромбиновое (тромбопластиновое) время в крови или в плазме, активированное частичное тромбопластиновое время, тромбиновое время в крови, фактор фон Виллебранда в крови) пациентам с сепсисом, ГФС	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
9	Выполнена тромбоэластография пациентам с ГФС, сепсисом, признаками тромбоза и гипокоагуляции	С
10	Выполнен общий (клинический) анализ мочи	С
11	Выполнено иммунофенотипирование периферической крови для выявления субпопуляционного состава лимфоцитов (основных) всем пациентам, получающим ритуксимаб, а также пациентам, часто болеющим вирусными, гнойными бактериальными инфекциями, в том числе оппортунистическими инфекциями	С
12	Выполнена очаговая проба с туберкулином (реакция Манту, тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении) и исследование уровня интерферона-гамма на антигены <i>Mycobacterium tuberculosis complex</i> в крови	С
13	Выполнено определение антител к сальмонелле кишечной ( <i>Salmonella enterica</i> ) в крови; определение антител классов М, G (IgM, IgG) к иерсинии псевдотуберкулеза ( <i>Yersinia pseudotuberculosis</i> ) в крови; 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	С
14	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
15	Выполнено определение антител класса М, G к <i>Pneumocystis jirovecii</i> при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным КТ органов грудной клетки	С



№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
16	Выполнено определение ДНК <i>Pneumocystis jirovecii</i> в мокроте, эндотрахеальном аспирате, бронхоальвеолярной лаважной жидкости методом ПЦР, количественное исследование при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным КТ органов грудной клетки	С
17	Выполнено микробиологическое (культуральное) исследование слизи с миндалин и с задней стенки глотки на аэробные и факультативно анаэробные микроорганизмы	С
18	Выполнена ЭхоКГ	С
19	Выполнена регистрация ЭКГ	С
20	Выполнено холтеровского мониторировани сердечного ритма	С
21	Выполнено суточное мониторирование артериального давления пациентам с артериальной гипертензией	С
23	Выполнено комплексное УЗИ внутренних органов	С
24	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
25	Выполнена рентгенография/КТ пораженных суставов с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям	С
26	Выполнена КТ органов грудной полости с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям	С
27	Выполнена рентгенденситометрия пациентам, получающим или получавших ГКС	С
28	Выполнена МРТ пораженных суставов с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
29	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача - оториноларинголога первичный	С
30	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-детского стоматолога первичный	С
31	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный с обязательной биомикроскопией глаза	С
32	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-детского кардиолога первичный пациентам с нарушением сердечной деятельности и/или артериальной гипертензией	С
33	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача- фтизиатра первичный всем пациентам с положительными результатами очаговой пробы с туберкулином и/или повышенным уровнем интерферона-гамма на антигены <i>Mycobacterium tuberculosis complex</i> в крови и/или очаговыми, инфильтративными изменениями в легких	С
34	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-детского эндокринолога первичный пациентам с эндокринологической патологий	С
35	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача - диетолога первичный пациентам с дефицитом массы тела, амиотрофией, остеопенией/остеопорозом, конституциональным ожирением и синдромом Кушинга, стероидным диабетом	С
36	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-ортопеда-травматолога первичный пациентам с функциональной недостаточностью суставов, нарушением роста костей в длину, подвывихах, болью в спине	С
37	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный пациентам с неврологической симптоматикой, отставанием в психомоторном развитии, психотическими реакциями для решения вопроса о проведении терапии.	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
38	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-невролога повторный пациентам с неврологической симптоматикой, отставанием в психомоторном развитии, психотическими реакциями для оценки эффективности терапии	С
39	Выполнен прием (тестирование, консультация) медицинского психолога первичный всем пациентам с возраста 1 года и их родителям	В
40	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-физиотерапевта первичный пациентам с функциональной недостаточностью	А
41	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача по ЛФК первичный пациентам с функциональной недостаточностью	А
42	Выполнено назначение индивидуальной программы медицинской реабилитации всем пациентам с функциональной недостаточностью	А
43	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-физиотерапевта повторный пациентам после программы физиотерапевтических процедур для оценки ее эффективности	А
44	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача по ЛФК повторный повторный всем пациентам с функциональной недостаточностью после окончания программы реабилитации для оценки ее эффективности	А
45	Выполнена коррекция противоревматической терапии выполнена в ревматологическом отделении стационара, инициировавшего лечение ГИБП и/или иммунодепрессантом, при недостижении 50% улучшения по критериям АКРпеди через 3 мес, стадии неактивной болезни через 6 мес, ремиссии – через 12 мес и далее каждые 6 мес	С
46	Выполнена коррекция противоревматической терапии в ревматологическом отделении стационара, инициировавшего лечение ГИБП и/или иммунодепрессантом, при развитии нежелательных явлений ГИБП и/или иммунодепрессанта на любом этапе лечения	С

**Таблица 8. Критерии оценки качества контроля диспансерного наблюдения пациентов с юношеским артритом с системным началом в амбулаторно-поликлинических условиях**

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
1	Выполнено диспансерное наблюдение пациента с сЮА в стадии ремиссии - прием (осмотр, консультация) врача-ревматолога первичный и повторный не реже 1 раза в мес	С
2	Выполнена отмена ГИБП и/или иммунодепрессанта при развитии аллергической реакции	С
3	Выполнена консультация врача-ревматолога стационара (в том числе дистанционная) при развитии аллергической реакции на ГИБП или иммунодепрессант	С
4	Выполнена срочная госпитализация пациента в стационар в случае развития аллергической реакции на ГИБП или иммунодепрессант	С
5	Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый не реже 1 раза в 2-4 нед	С
6	Выполнена консультация с врачом-ревматологом стационара (в том числе дистанционная) при повторном эпизоде снижения числа нейтрофилов и/или тромбоцитов крови	С
7	Выполнен анализ крови биохимический общетерапевтический не реже 1 раза в 2-4 нед	С
8	Выполнена консультация с врачом-ревматологом стационара (в том числе дистанционная) при повторном эпизоде повышения биохимического (их) показателя (ей) крови	С
9	Выполнена отмена ГИБП и/или иммунодепрессанта при появлении признаков инфекционного осложнения	С
10	Выполнена консультация с врачом-ревматологом стационара (в том числе дистанционная) при появлении признаков инфекционного осложнения	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
11	Выполнена отмена ГИБП и/или иммунодепрессанта при подозрении/развитии пневмонии	С
12	Выполнена консультация с врачом-ревматологом стационара (в том числе дистанционная) при подозрении/развитии пневмонии	С
13	Выполнена госпитализация пациента в стационар при подозрении/развитии пневмонии	С
14	Выполнена отмена ГИБП и/или иммунодепрессанта при развитии герпетической инфекции	С
15	Выполнена госпитализация в стационар при генерализации герпетической инфекции/подозрении на развитие цитомегаловирусной/Эпштейна-Барр вирусной инфекции	С
16	Выполнено определение уровня иммуноглобулинов крови, содержания антител к антигенам ядра клетки и ДНК; СРБ в сыворотке крови не реже 1 раза в 3 мес	С
17	Выполнена отмена ГИБП и/или иммунодепрессанта при снижении уровня иммуноглобулинов крови	С
18	Выполнена консультация с врачом-ревматологом стационара (в том числе дистанционная) при снижении уровня иммуноглобулинов крови	С
19	Выполнена госпитализация в стационар для проведения заместительной терапии иммуноглобулином человека нормальным при снижении уровня иммуноглобулинов крови	С
20	Выполнена отмена ингибитора ФНО-альфа при повышении содержания антител к антигенам ядра клетки и ДНК в сыворотке крови	С
21	Выполнена консультация с врачом-ревматологом стационара (в том числе дистанционная) при повышении содержания антител к антигенам ядра клетки и ДНК	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
23	Выполнена очаговая проба с туберкулином (реакция Манту, с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении) не реже 1 раза в 6 мес	С
24	Выполнен общий (клинической) анализ мочи не реже 1 раза в мес	С
25	Выполнена отмена метотрексата при появлении гематурии	С
26	Выполнена консультация с врачом-ревматологом стационара (в том числе дистанционная) при появлении гематурии	С
27	Выполнена отмена ГИБП и/или иммунодепрессанта при развитии любых признаков непереносимости	С
28	Выполнена консультация с врачом-ревматологом стационара (в том числе дистанционная) при развитии любых признаков непереносимости иммунодепрессанта и/или ГИБП	С
29	Выполнена регистрация ЭКГ не реже 1 раз в 3 мес	С
30	Выполнены УЗИ брюшной полости, сердца, почек все пациентам не реже 1 раз в 6 мес	С
31	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога первичный в течение 2-х нед после выписки из стационара	С
32	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога первичный для диагностики острой инфекции ЛОР органов и решения вопроса о ее лечении	С
33	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога повторный для проведения санации очагов хронической инфекции и лечения острой инфекции ЛОР органов	С
34	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

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
35	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-детского стоматолога первичный в течение 1 мес после выписки из стационара	С
36	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-детского стоматолога первичный для диагностики острой инфекции ротовой полости и решения вопроса о ее лечении	С
37	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
38	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-детского стоматолога диспансерный всем пациентам с сЮА, 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
39	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
40	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
41	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный с обязательной биомикроскопией в течение 1 мес после выписки из стационара пациентов патологией органа зрения для разработки	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
	индивидуальной программы лечения на основе рекомендаций врача офтальмолога стационара	
42	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога повторный с обязательной биомикроскопией для контроля эффективности лечения и при необходимости его коррекции.	С
43	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога диспансерный с обязательной биомикроскопией глаза не реже 1 раза в 3 мес	С
44	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-диетолога первичный пациентов с дефицитом массы тела, амиотрофией, остепенией/остеопорозом, конституциональным ожирением и синдромом Кушинга, стероидным диабетом для разработки индивидуальной программы диетического питания в течение 2 нед после выписки	С
45	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-диетолога повторный для контроля/коррекции индивидуальной программы диетического питания	С
46	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
47	Выполнена консультация с врачом ревматологического отделения у пациента с положительной внутрикожной пробой с туберкулином для решения вопроса о возможности продолжения лечения ГИБП и/или иммунодепрессантом	С
48	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-фтизиатра повторный для контроля /коррекции химиотерапии/химиопрофилактики	С
49	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-детского эндокринолога диспансерный пациентов, получающих ГКС, и стероидным диабетом для контроля/коррекции индивидуальной программы, рекомендованной	С



№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
	врачом–детским эндокринологом стационара, в течение 2-х недель после выписки из стационара	
50	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-ортопеда травматолога первичный пациентов с функциональной недостаточностью, нарушением роста костей в длину, подвывихами, болью в спине в течение 2-х нед после выписки из стационара	С
51	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача–ортопеда травматолога диспансерный не реже 1 раза в 3 мес в рамках диспансерного наблюдения для выявления функциональных нарушений и контроля проведения ортопедической коррекции	С
52	Выполнен прием (тестирование, консультация) медицинского психолога первичный после выписки из стационара для разработки программы психологической реабилитации для пациента и его родителей в течение 2-х нед после выписки из стационара	В
53	Выполнен прием (тестирование, консультация) медицинского психолога повторный после завершения программы психологической реабилитации для оценки ее эффективности	В
54	Выполнен прием (тестирование, консультация) медицинского психолога диспансерный не реже 1 раза в 3 мес в рамках диспансерного наблюдения для тестирования психологического состояния пациентов и их родителей	В
55	Выполнен прием (осмотр консультация) врача-физиотерапевта первичный пациентов с функциональной недостаточностью после выписки из стационара для разработки программы физиотерапевтических процедур в рамках индивидуальной программы реабилитации в течение 2-х нед после выписки из стационара	А
56	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача по ЛФК первичный пациентов после выписки из стационара с функциональной недостаточностью для разработки индивидуальной программы ЛФК в	А

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
	рамках индивидуальной программы реабилитации в течение 2-х нед после выписки из стационара	
57	Выполнена индивидуальная программа реабилитации	А
58	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-физиотерапевта повторный для контроля эффективности индивидуальной программы реабилитации	А
59	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача по ЛФК повторный для контроля эффективности индивидуальной программы реабилитации	А
60	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача по ЛФК диспансерный не реже 1 раза в 3 мес в рамках диспансеризации	А
61	Выполнено направление в срочном порядке в ревматологическое отделение стационара, инициировавшего назначение ГИБП/иммунодепрессанта, всех пациентов с установленным диагнозом сЮА при развитии обострения/осложнений болезни, сопутствующих заболеваний, осложнений/побочных эффектов/стойкой непереносимости ГИБП/иммунодепрессанта для обследования и коррекции терапии на любом этапе лечения	С
62	Выполнено направление на плановую госпитализацию в ревматологическое отделение стационара, инициировавшего терапию ГИБП и/или иммунодепрессанта, всех пациентов через 3 мес после назначения терапии; через 6 мес после назначения терапии и далее каждые 6 мес для контроля эффективности и безопасности противоревматической терапии	С

**Таблица 9. Критерии оценки качества контроля безопасности лечения иммунодепрессантами/ГИБП юношеского артрита с системным началом**

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
1	Не выполнена иммунизация живыми и живыми ослабленными вакцинами у пациентов, получающих ГИБП	С
2	Перед назначением (или сменой) иммунодепрессанта и/или ГИБП выполнено обследование на наличие/отсутствие туберкулеза (внутрикожная проба с туберкулином, исследование уровня интерферона-гамма на антигены <i>Mycobacterium tuberculosis complex</i> в крови, КТ органов грудной клетки)	С
3	При выявлении положительной очаговой пробы с туберкулином (папула > 5 мм) и/или повышенным уровнем интерферона-гамма, и/или очага в легких выполнены консультация врача-фтизиатра; назначение специфической противотуберкулезной химиотерапии (назначение врача-фтизиатра)	С
4	На время проведения специфической химиотерапии при обострении сЮА выполнено назначение ГКС перорально в специализированном ревматологическом стационаре	С
5	Выполнено назначение/смена иммунодепрессанта и/или ГИБП после завершения курса специфической химиотерапии и разрешения врача-фтизиатра.	С
6	При выявлении туберкулезной инфекции без очага выполнены консультация врача-фтизиатра; назначение специфической противотуберкулезной терапии (назначение врача-фтизиатра)	С
7	На время проведения специфической противотуберкулезной химиотерапии выполнено продолжение лечения иммунодепрессантом и приемранее ГКС перорально под контролем врача ревматолога, общего (клинического) и биохимического общетерапевтического анализов крови	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
8	Выполнено назначение/смена ГИБП после завершения курса специфической химиотерапии и консультации врача-фтизиатра	С
9	Выполнено немедленное прекращение введения ГИБП в случае развития аллергической реакции любой степени выраженности	С
10	Выполнено назначение антигистаминных препаратов, ГКС при возникновении аллергической реакции на введение ГИБП	С
11	Выполнена немедленная отмена ГИБП, на который возникла аллергическая реакция любой степени выраженности	С
12	Выполнено переключение на другой ГИБП врачом-ревматологом стационара, инициировавшего его назначение.	С
13	Выполнена отмена иммунодепрессанта при развитии аллергической реакции /непереносимости любой степени выраженности	С
14	Выполнено переключение на другой иммунодепрессант в условиях стационара, инициировавшего его назначение.	С
19	Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый не реже 1 раза в 2-4 нед	С
20	Выполнена отмена иммунодепрессанта и/или ГИБП при снижении абсолютного числа нейтрофилов $<1,0 \times 10^9/\text{л}$ и/или числа тромбоцитов $<100 \times 10^9/\text{л}$	С
21	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 $\leq 1,0 \times 10^9$	С
22	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	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
	(нейтропения, сопровождающаяся лихорадкой) с абсолютным числом нейтрофилов $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$	
23	Выполнено лечение антибиотиком до восстановления лейкоцитарной формулы и прекращения лихорадки	
24	Выполнено назначение иммунодепрессанта/ГИБП при нормализации показателей клинического анализа крови	С
25	Выполнена коррекция терапии ГИБП и/или иммунодепрессантом при повторных эпизодах развития лейкопении/тромбоцитопении	С
26	Выполнен анализ крови биохимический общетерапевтический не реже 1 раза в 2-4 нед	С
27	Выполнена отмена иммунодепрессанта/ГИБП при повышении уровня АЛТ, АСТ в сыворотке крови $\geq 1,5$ раза и/или других биохимических показателей выше верхней границы нормы	С
28	Выполнено назначение иммунодепрессанта и/или ГИБП при нормализации биохимических показателей	С
29	Выполнена коррекция терапии ГИБП и/или иммунодепрессантом при повторных эпизодах повышения биохимического (их) показателя (ей)	С
30	Выполнена отмена иммунодепрессанта и/или ГИБП при развитии инфекций, до ее устранения	С
31	Выполнено обследование в полном объеме (КТ органов грудной клетки с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям, бронхоскопия с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) с определением в лаважной жидкости ДНК <i>Mycobacterium tuberculosis complex</i> ( <i>M. tuberculosis</i> , <i>M. bovis</i> , <i>M. bovis</i> BCG), <i>Pneumocystis jirovecii</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> методом ПЦР, количественное исследование; микробиологическое (культуральное) исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости на цисты	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
	пневмоцист ( <i>Pneumocystis carinii</i> ), на грибы (дрожжевые и мицелильные), на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы; определение антител к грибам рода аспергиллы ( <i>Aspergillus spp.</i> ) в крови) для диагностики пневмонии	
32	Выполнено назначение эмпирической антибактериальной терапии ко-тримоксазолом в комбинации с антибактериальными препаратами системного действия, влияющих на грамположительную, грамотрицательную и анаэробную флору в сочетании с противогрибковыми препаратами системного действия до выявления этиологического фактора интерстициальной пневмонии	С
33	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
34	Выполнена немедленная отмена ГИБП и/или иммунодепрессанта при подозрении/развитии интерстициальной пневмонии	С
35	Выполнено назначение ГИБП и/или иммунодепрессанта 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
36	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
37	Выполнена немедленная отмена ГИБП и иммунодепрессанта при подозрении/развитии пневмонии	С
38	Выполнено назначение ГИБП и/или иммунодепрессанта не раньше, чем через 1 неделю после полного купирования пневмонии по данным	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
	лабораторных исследований, контрольной КТ органов грудной клетки с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям и окончания антибактериальной терапии	
39	Выполнена диагностика герпесвирусов: определение ДНК простого герпеса 1 и 2 типов ( <i>Herpes simplex virus types 1, 2</i> ), цитомегаловируса ( <i>Cytomegalovirus</i> ) вируса Эпштейна-Барр ( <i>Epstein - Barr virus</i> ) методом ПЦР в периферической крови, количественное исследование	С
40	Выполнено назначение ацикловира 20 мг/кг/сутки перорально в 4 приема (5 мг/кг/прием) не более 400 мг/сутки при развитии локальной герпетической инфекции	С
41	Выполнено назначение ацикловира 5–10 мг/кг/введение внутривенно каждые 8 часов или ганцикловира 5 мг/кг/введение внутривенно каждые 12 часов в течение 14-21 дня в сочетании с иммуноглобулином человека нормальным в дозе 400 мг/кг/курс при активной герпетической, цитомегаловирусной, Эпштейна–Барр вирусной инфекции	С
42	Выполнена отмена ГИБП и/или иммунодепрессанта при развитии инфекции, вызванной герпес-вирусами	С
43	Выполнено назначение ГИБП и/или иммунодепрессанта не раньше, чем через 1 неделю после полного купирования вирусной инфекции и окончания противовирусной терапии	С
44	Выполнено назначение иммуноглобулина человека нормального в дозе 400 мг/кг при снижении уровня иммуноглобулинов крови у пациентов, получающих ритуксимаб	С
45	Выполнен пропуск плановой инфузии ритуксимаба с продолжением лечения иммунодепрессантом и ранее назначенным ГКС при снижении уровня иммуноглобулинов крови	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
46	Выполнено возобновление лечения ритуксимабаом после восстановления уровня иммуноглобулинов крови.	С
47	Выполнен полный комплекс исследований (клинический анализ крови (развернутый), биохимический анализ крови общетерапевтический, исследование уровня СРБ в сыворотке крови, исследование прокальцитонина крови, микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность, микробиологическое (культуральное) исследование слизи с миндалин и задней стенки глотки на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы, микробиологическое (культуральное) исследование мочи и отделяемого из ануса на бактериальные патогены с применением автоматизированного посева с определением чувствительности к антибактериальным препаратам; КТ органов грудной клетки (с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям)), УЗИ органов брюшной полости, почек; ЭхоКГ, МРТ органов брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства (с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям)) для выявления сепсиса	С
48	Выполнено исследование коагулограммы (ориентировочное исследование системы гемостаза (активность антитромбина III; уровень плазминогена и фибриногена, концентрация Д-димера, уровень растворимых фибринмономерных комплексов в крови, протромбиновое (тромбопластиновое) время в крови или в плазме, активированное частичное тромбопластиновое время, тромбиновое время в крови, фактор фон Виллебранда в крови)	С
49	Выполнена тромбоэластография пациентам с сепсисом, признаками тромбоза и гипокоагуляции	С
50	Выполнено назначение антитромботических средств при развитии ДВС синдрома	С



№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
51	Выполнены трансфузии крови и препаратов крови при развитии коагулопатии потребления, кровотечения	С
52	Выполнено эмпирическое назначение антибактериальных препаратов системного действия, влияющих на грамположительную, грамотрицательную и анаэробную флору (в дальнейшем – по чувствительности микроорганизмов) в сочетании с противогрибковыми препаратами системного действия и иммуноглобулином человека нормальным при развитии инфекционных осложнений и сепсиса	С
53	Выполнено назначение ГИБП и иммунодепрессанта не раньше, чем через 1 неделю после полного купирования клинических и лабораторных признаков сепсиса и окончания антибактериальной терапии	С
54	Выполнена отмена ГИБП/иммунодепрессанта при развитии непереносимости на любом этапе лечения	С
55	Выполнено назначение препаратов для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при выявлении рефлюксной болезни и/или воспалительной гастропатии, эрозивных и/или язвенных процессов в пищеводе и/или желудке, и/или 12-перстной кишки по данным ЭГДС	А
56	Выполнено назначение эрадикационной терапии при выявлении <i>Helicobacter pylori</i>	А
57	Выполнена отмена ГИБП и/или иммунодепрессанта на время проведения эрадикационной терапии	С
58	Выполнена рентгенденситометрия всем пациентам, получающим или получавшим ГКС	А
59	Выполнено назначение бифосфонатов в сочетании с препаратами кальция и витамином D и его аналогами пациентам с остеопорозом	А
60	Выполнено соблюдение онко-настороженности в связи с возможным развитием онкологических/онко-	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
	гематологических/лимфопролиферативных заболеваний на фоне терапии ГИБП на любом этапе лечения	
61	Выполнена немедленная отмена иммунодепрессанта и/или ГИБП при подозрении на развитие онкологического/онкогематологического/лимфопролиферативного заболевания	С
62	Выполнено получение цитологического препарата костного мозга путем пункции с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) и гистологического препарата костного мозга с цитологическим исследованием мазка костного мозга (миелограмма), патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов пациентам, получающим иммунодепрессант и/или ГИБП, с нетипичным течением болезни для исключения онкологических/онкогематологических/лимфопролиферативных заболеваний/метастатического поражения костного мозга	С
63	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 иммунодепрессант и/или ГИБП с нетипичным течением болезни с выраженным увеличением размеров периферических и/или внутригрудных, и/или внутрибрюшных лимфатических узлов для исключения онкологических/онкогематологических/лимфопролиферативных заболеваний/метастатического поражения лимфатического узла	С
64	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 иммунодепрессант и/или ГИБП с нетипичным течением болезни для исключения метастазов в легких/поражения органов средостения при онкологических/онко-гематологических/лимфопролиферативных заболеваниях	
65	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 пациентам получающим, иммунодепрессант и/или ГИБП, с нетипичным течением болезни для исключения онкологических/онко-гематологических/лимфопролиферативных заболеваний	С
66	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 иммунодепрессант и/или ГИБП, с выраженной артралгией, миалгией, осалгией, деструктивными изменениями в костях, инфильтратами в подкожно-жировой клетчатке, очагами в паренхиматозных органах, головном мозге, спинном мозге для исключения онкологических/онко-гематологических/лимфопролиферативных заболеваний	С
67	Выполнена сцинтиграфия полипозиционная костей с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям пациентам, получающим, иммунодепрессант и/или ГИБП, с очагами деструкции в костях, нетипичными для сЮА, для исключения злокачественных новообразований/метастатического поражения костей	С
68	Выполнена трепанобиопсия костей таза с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) под контролем КТ с патолого-анатомическим исследованием	С

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
	<p>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 иммунодепрессант и/или ГИБП с нетипичным течением болезни для исключения гемобластозов/лимфопролиферативных заболеваний/метастатического поражения костного мозга</p>	
69	<p>Выполнена биопсия кости с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) с патологоанатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала кости пациентам, получающим иммунодепрессант и/или ГИБП, с очагами деструкции в костях, не типичными для сЮА, для исключения злокачественных новообразований/метастатического поражения костей</p>	С
70	<p>Выполнен прием (осмотр, консультация) врача онколога-гематолога детского первичный и врача-детского онколога первичный пациентам, у которых по результатам обследования заподозрено/выявлено онкологическое/онко-гематологическое/лимфопролиферативное заболевание, либо метастатическое поражение</p>	С

## Список литературы

- 1 *Textbook of Pediatric Rheumatology*. Elsevier 2016. doi:10.1016/C2012-0-00349-3
- 2 Cimaz R. Systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmun Rev* 2016;**15**:931–4. doi:10.1016/j.autrev.2016.07.004
- 3 Janow G, Schanberg LE, Setoguchi S, *et al*. The Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Cohort of the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Registry: 2010–2013. *J Rheumatol* 2016;**43**:1755–62. doi:10.3899/jrheum.150997
- 4 Wallace CA, Giannini EH, Huang B, *et al*. American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res* 2011;**63**:929–36. doi:10.1002/acr.20497
- 5 Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, *et al*. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res* 2011;**63**:465–82. doi:10.1002/acr.20460
- 6 Баранов АА, Алексеева ЕИ, editors. *Ревматические болезни у детей*. Москва: : ПедиатрЪ 2016.
- 7 Alexeeva EI. Juvenile idiopathic arthritis: clinical picture, diagnosis, treatment. *Curr Pediatr* 2015;**14**:78–94. doi:10.15690/vsp.v14i1.1266
- 8 Баранов АА, Алексеева ЕИ, Бзарова ТМ, *et al*. Протокол ведения пациентов с ювенильным артритом. *Вопросы Современной Педиатрии* 2013;**12**:37–56.
- 9 Martini A. Systemic juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmun Rev* 2012;**12**:56–9. doi:10.1016/j.autrev.2012.07.022
- 10 Marzan KAB, Shaham B. Early juvenile idiopathic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2012;**38**:355–72. doi:10.1016/j.rdc.2012.04.006
- 11 Shenoi S, Wallace CA. Diagnosis and Treatment of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Pediatr* 2016;**177**:19–26. doi:10.1016/j.jpeds.2016.06.056
- 12 Тепаев РФ. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания у детей. Диагностика и лечение. *Педиатрическая Фармакология* 2010;**7**:27–31.
- 13 De Vere-Tyndall A, Macauley D, Ansell BM. Disseminated intravascular coagulation complicating systemic juvenile chronic arthritis (“Still’s disease”). *Clin Rheumatol* 1983;**2**:415–8. doi:10.1007/BF02041564
- 14 Oren H, Cingöz I, Duman M, *et al*. Disseminated intravascular coagulation in pediatric patients: clinical and laboratory features and prognostic factors influencing the survival. *Pediatr Hematol Oncol* 2005;**22**:679–88. doi:10.1080/08880010500278749
- 15 Rajagopal R, Thachil J, Monagle P. Disseminated intravascular coagulation in paediatrics. *Arch Dis*

*Child* 2017;**102**:187–93. doi:10.1136/archdischild-2016-311053

16 Scott JP, Gerber P, Maryjowski MC, *et al.* Evidence for intravascular coagulation in systemic onset, but not polyarticular, juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1985;**28**:256–61. doi:10.1002/art.1780280304

17 Ben-Chetrit E, Gattorno M, Gul A, *et al.* Consensus proposal for taxonomy and definition of the autoinflammatory diseases (AIDs): a Delphi study. *Ann Rheum Dis* 2018;**77**:1558–65. doi:10.1136/annrheumdis-2017-212515

18 Howell MD, Davis AM. Management of Sepsis and Septic Shock. *JAMA* 2017;**317**:847. doi:10.1001/jama.2017.0131

19 Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, *et al.* Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Intensive Care Med* 2020;**46**:10–67. doi:10.1007/s00134-019-05878-6

20 Yokoyama T, Shimizu M, Ikeno I, *et al.* [Case of systemic-onset juvenile idiopathic arthritis complicated with sepsis --usefulness of cytokine profile for the differentiation between macrophage activation syndrome and sepsis]. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 2011;**34**:105–11. doi:10.2177/jsci.34.105

21 Щербина АЮ. Первичные иммунодефициты -реалии XXI века. Вопросы Гематологииионкологии И Иммунопатологии В Педиатрии. 2016;**15**:8–9–9. doi:10.24287/1726-1708-2016-15-1-8-9

22 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. <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/638> (accessed 14 Apr 2020).

23 Barut K, Şahin S, Adrovic A, *et al.* Tuberculin skin test response in patients with juvenile idiopathic arthritis on anti-TNF therapy. *Turk J Med Sci* 2018;**48**:1109–14. doi:10.3906/sag-1710-190

24 Brunelli JB, Bonfiglioli KR, Silva CA, *et al.* Latent tuberculosis infection screening in juvenile idiopathic arthritis patients preceding anti-TNF therapy in a tuberculosis high-risk country. *Rev Bras Reumatol* 2017;**57**:392–6. doi:10.1016/j.rbre.2016.11.004

25 García-Basteiro AL, DiNardo A, Saavedra B, *et al.* Point of care diagnostics for tuberculosis. *Pulmonology* 2018;**24**:73–85. doi:10.1016/j.rppnen.2017.12.002

26 Hsin Y-C, Zhuang L-Z, Yeh K-W, *et al.* Risk of Tuberculosis in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis: A Nationwide Population-Based Study in Taiwan. *PloS One* 2015;**10**:e0128768. doi:10.1371/journal.pone.0128768

27 Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, *et al.* 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the

- medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. *Arthritis Care Res* 2013;**65**:1551–63. doi:10.1002/acr.22087
- 28 Selmi C, Gershwin ME. Diagnosis and classification of reactive arthritis. *Autoimmun Rev* 2014;**13**:546–9. doi:10.1016/j.autrev.2014.01.005
- 29 Sood SK. Lyme disease in children. *Infect Dis Clin North Am* 2015;**29**:281–94. doi:10.1016/j.idc.2015.02.011
- 30 Giancane G, Swart JF, Castagnola E, *et al.* Opportunistic infections in immunosuppressed patients with juvenile idiopathic arthritis: analysis by the Pharmachild Safety Adjudication Committee. *Arthritis Res Ther* 2020;**22**:71. doi:10.1186/s13075-020-02167-2
- 31 Vassilopoulos D. Rheumatic manifestations of acute & chronic viral arthritis. In: Stone J, Imboden J, Hellmann D, eds. *Current Diagnosis & Treatment in Rheumatology*. New York: : McGraw-Hill 2013. <https://www.overdrive.com/search?q=AD0C2D1C-E2C0-4722-AD4B-D76EBA123511> (accessed 13 May 2020).
- 32 McAuley JB. Toxoplasmosis in Children: *Pediatr Infect Dis J* 2008;**27**:161–2. doi:10.1097/INF.0b013e3181658abb
- 33 Ferrara G, Pastore S, Sancin L, *et al.* Fecal Calprotectin to Detect Inflammatory Bowel Disease in Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Rheumatol* 2018;**45**:1418–21. doi:10.3899/jrheum.171200
- 34 Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, *et al.* Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn’s disease. *J Crohns Colitis* 2014;**8**:1179–207. doi:10.1016/j.crohns.2014.04.005
- 35 Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, *et al.* Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care—An Evidence-based Guideline From European Crohn’s and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;**67**:257–91. doi:10.1097/MPG.0000000000002035
- 36 Koca B, Sahin S, Adrovic A, *et al.* Cardiac involvement in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int* 2017;**37**:137–42. doi:10.1007/s00296-016-3534-z
- 37 Allen-Rhoades W, Whittle SB, Rainusso N. Pediatric Solid Tumors in Children and Adolescents: An Overview. *Pediatr Rev* 2018;**39**:444–53. doi:10.1542/pir.2017-0268
- 38 Zucker EJ, Lee EY, Restrepo R, *et al.* Hip disorders in children. *AJR Am J Roentgenol* 2013;**201**:W776–796. doi:10.2214/AJR.13.10623
- 39 Munir S, Patil K, Miller E, *et al.* Juvenile idiopathic arthritis of the axial joints: a systematic review of the diagnostic accuracy and predictive value of conventional MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2014;**202**:199–210. doi:10.2214/AJR.12.10475
- 40 Dumaine C, Bekkar S, Belot A, *et al.* Infectious adverse events in children with Juvenile Idiopathic Arthritis treated with Biological Agents in a real-life setting: Data from the JIRcohort. *Joint Bone Spine*

2020;**87**:49–55. doi:10.1016/j.jbspin.2019.07.011

41 Sierra D, Wood M, Kolli S, *et al.* Pediatric Gastritis, Gastropathy, and Peptic Ulcer Disease. *Pediatr Rev* 2018;**39**:542–9. doi:10.1542/pir.2017-0234

42 Hynes L, Saetes S, McGuire B, *et al.* Child and Family Adaptation to Juvenile Idiopathic Arthritis—A Systematic Review of the Role of Resilience Resources and Mechanisms. *Front Psychol* 2019;**10**:2445. doi:10.3389/fpsyg.2019.02445

43 Yokota S, Itoh Y, Morio T, *et al.* Macrophage Activation Syndrome in Patients with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis under Treatment with Tocilizumab. *J Rheumatol* 2015;**42**:712–22. doi:10.3899/jrheum.140288

44 Ravelli A, Davì S, Minoia F, *et al.* Macrophage Activation Syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am* 2015;**29**:927–41. doi:10.1016/j.hoc.2015.06.010

45 Ravelli A, Minoia F, Davì S, *et al.* 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Ann Rheum Dis* 2016;**75**:481–9. doi:10.1136/annrheumdis-2015-208982

46 Schulert GS, Minoia F, Bohnsack J, *et al.* Effect of Biologic Therapy on Clinical and Laboratory Features of Macrophage Activation Syndrome Associated With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care Res* 2018;**70**:409–19. doi:10.1002/acr.23277

47 Jones NL, Koletzko S, Goodman K, *et al.* Joint ESPGHAN/NASPGHAN Guidelines for the Management of Helicobacter pylori in Children and Adolescents (Update 2016). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;**64**:991–1003. doi:10.1097/MPG.0000000000001594

48 Buckley L, Guyatt G, Fink HA, *et al.* 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ* 2017;**69**:1521–37. doi:10.1002/art.40137

49 Galindo-Zavala R, Bou-Torrent R, Magallares-López B, *et al.* Expert panel consensus recommendations for diagnosis and treatment of secondary osteoporosis in children. *Pediatr Rheumatol Online J* 2020;**18**:20. doi:10.1186/s12969-020-0411-9

50 Zulian F, Martini G, Gobber D, *et al.* Comparison of intra-articular triamcinolone hexacetonide and triamcinolone acetonide in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Oxf Engl* 2003;**42**:1254–9. doi:10.1093/rheumatology/keg358

51 Ferrara G, Mastrangelo G, Barone P, *et al.* Methotrexate in juvenile idiopathic arthritis: advice and recommendations from the MARAJIA expert consensus meeting. *Pediatr Rheumatol Online J* 2018;**16**:46. doi:10.1186/s12969-018-0255-8

52 Woo P, Southwood TR, Prieur AM, *et al.* Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-



- dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;**43**:1849–57. doi:10.1002/1529-0131(200008)43:8<1849::AID-ANR22>3.0.CO;2-F
- 53 Ruperto N, Murray KJ, Gerloni V, *et al.* A randomized trial of parenteral methotrexate comparing an intermediate dose with a higher dose in children with juvenile idiopathic arthritis who failed to respond to standard doses of methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004;**50**:2191–201. doi:10.1002/art.20288
- 54 Hunt PG, Rose CD, Mellvain-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.
- 55 van Ede AE, Laan RF, Rood MJ, *et al.* Effect of folic or folinic acid supplementation on the toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis: a forty-eight week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2001;**44**:1515–24. doi:10.1002/1529-0131(200107)44:7<1515::AID-ART273>3.0.CO;2-7
- 56 Alcântara AC de C, Leite CAC, Leite ACRM, *et al.* A longterm prospective real-life experience with leflunomide in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2014;**41**:338–44. doi:10.3899/jrheum.130294
- 57 Jahan A, Dewan V, Yadav TP. Leflunomide in systemic onset Juvenile idiopathic arthritis. *Indian Pediatr* 2012;**49**:750–2. doi:10.1007/s13312-012-0139-9
- 58 Silverman E, Spiegel L, Hawkins D, *et al.* Long-term open-label preliminary study of the safety and efficacy of leflunomide in patients with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;**52**:554–62. doi:10.1002/art.20861
- 59 Grevich S, Shenoi S. Update on the management of systemic juvenile idiopathic arthritis and role of IL-1 and IL-6 inhibition. *Adolesc Health Med Ther* 2017;**8**:125–35. doi:10.2147/AHMT.S109495
- 60 Harris JG, Kessler EA, Verbsky JW. Update on the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013;**13**:337–46. doi:10.1007/s11882-013-0351-2
- 61 Kimura Y, Beukelman T, Morgan-DeWitt E, *et al.* Results from the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Systemic JIA Consensus Treatment Plans Pilot Study. In: *ACR Meeting Abstracts*. San Francisco, CA: 2015. <https://acrabstracts.org/abstract/results-from-the-childhood-arthritis-and-rheumatology-research-alliance-systemic-jia-consensus-treatment-plans-pilot-study/> (accessed 14 Mar 2020).
- 62 Mitchell E, Jones G. Subcutaneous tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol* 2016;**12**:103–14. doi:10.1586/1744666X.2016.1127159
- 63 Nigrovic PA. Review: is there a window of opportunity for treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis? *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ* 2014;**66**:1405–13. doi:10.1002/art.38615
- 64 Ravelli A, Consolaro A, Horneff G, *et al.* Treating juvenile idiopathic arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2018;**77**:819–28. doi:10.1136/annrheumdis-2018-213030

- 65 Tarp S, Amarilyo G, Foeldvari I, *et al.* Efficacy and safety of biological agents for systemic juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Rheumatol Oxf Engl* 2016;**55**:669–79. doi:10.1093/rheumatology/kev382
- 66 Yokota S, Itoh Y, Morio T, *et al.* Tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis in a real-world clinical setting: results from 1 year of postmarketing surveillance follow-up of 417 patients in Japan. *Ann Rheum Dis* 2016;**75**:1654–60. doi:10.1136/annrheumdis-2015-207818
- 67 Arthur VL, Shuldiner E, Remmers EF, *et al.* IL1RN Variation Influences Both Disease Susceptibility and Response to Recombinant Human Interleukin-1 Receptor Antagonist Therapy in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ* 2018;**70**:1319–30. doi:10.1002/art.40498
- 68 Grom AA, Ilowite NT, Pascual V, *et al.* Rate and Clinical Presentation of Macrophage Activation Syndrome in Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Treated With Canakinumab. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ* 2016;**68**:218–28. doi:10.1002/art.39407
- 69 Alexeeva EI, Valieva SI, Bzarova TM, *et al.* Efficacy and safety of repeat courses of rituximab treatment in patients with severe refractory juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol* 2011;**30**:1163–72. doi:10.1007/s10067-011-1720-7
- 70 Feito JG, Pereda CA. Rituximab therapy produced rapid and sustained clinical improvement in a patient with systemic onset juvenile idiopathic arthritis refractory to TNF alpha antagonists. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis* 2009;**15**:363–5. doi:10.1097/RHU.0b013e3181ba3c6f
- 71 Kaegi C, Wuest B, Schreiner J, *et al.* Systematic Review of Safety and Efficacy of Rituximab in Treating Immune-Mediated Disorders. *Front Immunol* 2019;**10**:1990. doi:10.3389/fimmu.2019.01990
- 72 Kearsley-Fleet L, Sampath S, McCann LJ, *et al.* Use and effectiveness of rituximab in children and young people with juvenile idiopathic arthritis in a cohort study in the United Kingdom. *Rheumatol Oxf Engl* 2019;**58**:331–5. doi:10.1093/rheumatology/key306
- 73 Narváez J, Díaz-Torné C, Juanola X, *et al.* Rituximab therapy for refractory systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;**68**:607–8. doi:10.1136/ard.2008.092106
- 74 Siberry GK, Abzug MJ, Nachman S, *et al.* Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Exposed and HIV-Infected Children: Recommendations from the National Institutes of Health, Centers for Disease Control and Prevention, the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the American Academy of Pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 2013;**32**:i. doi:10.1097/01.inf.0000437856.09540.11
- 75 Green H, Paul M, Vidal L, *et al.* Prophylaxis of Pneumocystis pneumonia in immunocompromised non-HIV-infected patients: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc* 2007;**82**:1052–9. doi:10.4065/82.9.1052
- 76 Sulieman SE, Metjian TA, Zaoutis TE, *et al.* Pneumocystis Pneumonia: Epidemiology and Options

- for Prophylaxis in Non-HIV Immunocompromised Pediatric Patients. *Curr Fungal Infect Rep* 2014;**8**:45–55. doi:10.1007/s12281-014-0177-y
- 77 Brunner HI, Ruperto N, Tzaribachev N, *et al.* Subcutaneous golimumab for children with active polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results of a multicentre, double-blind, randomised-withdrawal trial. *Ann Rheum Dis* 2018;**77**:21–9. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210456
- 78 Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, *et al.* Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 2000;**342**:763–9. doi:10.1056/NEJM200003163421103
- 79 Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, *et al.* Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2008;**359**:810–20. doi:10.1056/NEJMoa0706290
- 80 Otten MH, Anink J, Spronk S, *et al.* Efficacy of biological agents in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review using indirect comparisons. *Ann Rheum Dis* 2013;**72**:1806–12. doi:10.1136/annrheumdis-2012-201991
- 81 PRO-KIND SJIA project collaborators, Hinze CH, Holzinger D, *et al.* Practice and consensus-based strategies in diagnosing and managing systemic juvenile idiopathic arthritis in Germany. *Pediatr Rheumatol* 2018;**16**:7. doi:10.1186/s12969-018-0224-2
- 82 Strand V, Balsa A, Al-Saleh J, *et al.* Immunogenicity of Biologics in Chronic Inflammatory Diseases: A Systematic Review. *BioDrugs Clin Immunother Biopharm Gene Ther* 2017;**31**:299–316. doi:10.1007/s40259-017-0231-8
- 83 Takken T, Van Brussel M, Engelbert RHH, *et al.* Exercise therapy in juvenile idiopathic arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* Published Online First: 23 April 2008. doi:10.1002/14651858.CD005954.pub2
- 84 Foeldvari I, Wierk A. Effectiveness of leflunomide in patients with juvenile idiopathic arthritis in clinical practice. *J Rheumatol* 2010;**37**:1763–7. doi:10.3899/jrheum.090874
- 85 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).
- 86 Abe Y, Fujibayashi K, Nishizaki Y, *et al.* Conventional-dose Versus Half-dose Sulfamethoxazole-trimethoprim for the Prophylaxis of Pneumocystis Pneumonia in Patients with Systemic Rheumatic Disease: A Non-blind, Randomized Controlled Trial. *Acta Med Okayama* 2019;**73**:85–9. doi:10.18926/AMO/56464
- 87 Ghembaza A, Vautier M, Cacoub P, *et al.* Risk Factors and Prevention of Pneumocystis jirovecii Pneumonia in Patients With Autoimmune and Inflammatory Diseases. *Chest* 2020;**158**:2323–32. doi:10.1016/j.chest.2020.05.558
- 88 Jiang X, Mei X, Feng D, *et al.* Prophylaxis and Treatment of Pneumocystis jirovecii Pneumonia in

Lymphoma Patients Subjected to Rituximab-Contained Therapy: A Systemic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2015;**10**:e0122171. doi:10.1371/journal.pone.0122171

89 Kitazawa T, Seo K, Yoshino Y, *et al.* Efficacies of atovaquone, pentamidine, and trimethoprim/sulfamethoxazole for the prevention of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with connective tissue diseases. *J Infect Chemother Off J Jpn Soc Chemother* 2019;**25**:351–4. doi:10.1016/j.jiac.2019.01.005

90 Park JW, Curtis JR, Kim MJ, *et al.* *Pneumocystis pneumonia* in patients with rheumatic diseases receiving prolonged, non-high-dose steroids-clinical implication of primary prophylaxis using trimethoprim-sulfamethoxazole. *Arthritis Res Ther* 2019;**21**:207. doi:10.1186/s13075-019-1996-6

91 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).

92 Aeschlimann FA, Chong S-L, Lyons TW, *et al.* Risk of Serious Infections Associated with Biologic Agents in Juvenile Idiopathic Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analyses. *J Pediatr* 2019;**204**:162-171.e3. doi:10.1016/j.jpeds.2018.08.065

93 de Camargo MC, Barros BCA, Fulone I, *et al.* Adverse Events in Patients With Rheumatoid Arthritis and Psoriatic Arthritis Receiving Long-Term Biological Agents in a Real-Life Setting. *Front Pharmacol* 2019;**10**:965. doi:10.3389/fphar.2019.00965

94 Diener C, Horneff G. Comparison of adverse events of biologicals for treatment of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *Expert Opin Drug Saf* 2019;**18**:719–32. doi:10.1080/14740338.2019.1632288

95 Koç R, Sönmez HE, Çakan M, *et al.* Drug reactions in children with rheumatic diseases receiving parenteral therapies: 9 years' experience of a tertiary pediatric rheumatology center. *Rheumatol Int* Published Online First: 21 December 2019. doi:10.1007/s00296-019-04498-z

96 Puxeddu I, Giori L, Rocchi V, *et al.* Hypersensitivity reactions during treatment with infliximab, etanercept, and adalimumab. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol* 2012;**108**:123–4. doi:10.1016/j.anai.2011.11.004

97 Barut K, Yücel G, Sinoplu AB, *et al.* Evaluation of macrophage activation syndrome associated with systemic juvenile idiopathic arthritis: single center experience over a one-year period. *Turk Pediatri Arsivi* 2015;**50**:206–10. doi:10.5152/TurkPediatriArs.2015.3299

98 Boom V, Anton J, Lahdenne P, *et al.* Evidence-based diagnosis and treatment of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J* 2015;**13**:55. doi:10.1186/s12969-015-0055-3

99 La Rosée P, Horne A, Hines M, *et al.* Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood* 2019;**133**:2465–77. doi:10.1182/blood.2018894618

- 100 Minoia F, Davì S, Horne A, *et al.* Clinical features, treatment, and outcome of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a multinational, multicenter study of 362 patients. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ* 2014;**66**:3160–9. doi:10.1002/art.38802
- 101 Grom AA, Horne A, De Benedetti F. Macrophage activation syndrome in the era of biologic therapy. *Nat Rev Rheumatol* 2016;**12**:259–68. doi:10.1038/nrrheum.2015.179
- 102 Aizawa-Yashiro T, Oki E, Tsuruga K, *et al.* Intravenous immunoglobulin therapy leading to dramatic improvement in a patient with systemic juvenile idiopathic arthritis and severe pericarditis resistant to steroid pulse therapy. *Rheumatol Int* 2012;**32**:1359–61. doi:10.1007/s00296-010-1413-6
- 103 Georgiadou S, Gatselis NK, Stefos A, *et al.* Efficient management of secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis with intravenous steroids and  $\gamma$ -immunoglobulin infusions. *World J Clin Cases* 2019;**7**:3394–406. doi:10.12998/wjcc.v7.i21.3394
- 104 Roifman CM. Use of intravenous immune globulin in the therapy of children with rheumatological diseases. *J Clin Immunol* 1995;**15**:42S-51S. doi:10.1007/bf01540893
- 105 Wada H, Matsumoto T, Yamashita Y. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation (DIC) according to four DIC guidelines. *J Intensive Care* 2014;**2**:15. doi:10.1186/2052-0492-2-15
- 106 Demirkol D, Yildizdas D, Bayrakci B, *et al.* Hyperferritinemia in the critically ill child with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis/sepsis/multiple organ dysfunction syndrome/macrophage activation syndrome: what is the treatment? *Crit Care Lond Engl* 2012;**16**:R52. doi:10.1186/cc11256
- 107 Henter J-I, Horne A, Aricó M, *et al.* HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007;**48**:124–31. doi:10.1002/pbc.21039
- 108 Chausset A, Gominon A-L, Montmaneix N, *et al.* Why we need a process on breaking news of Juvenile Idiopathic Arthritis: a mixed methods study. *Pediatr Rheumatol Online J* 2016;**14**:31. doi:10.1186/s12969-016-0092-6
- 109 Scott C, Chan M, Slamang W, *et al.* Juvenile arthritis management in less resourced countries (JAMLess): consensus recommendations from the Cradle of Humankind. *Clin Rheumatol* 2019;**38**:563–75. doi:10.1007/s10067-018-4304-y
- 110 Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, *et al.* 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2020;**79**:39–52. doi:10.1136/annrheumdis-2019-215882
- 111 Alexeeva EI, Soloshenko MA, Dvoryakovskaya TM, *et al.* Efficacy and Safety of Immunization With Pneumococcal Polysaccharide Vaccine in Children With Juvenile Idiopathic Arthritis: Preliminary Results of a Prospective Open-Label Study. *Curr Pediatr* 2017;**16**:142–7. doi:10.15690/vsp.v16i2.1715
- 112 Mori S, Ueki Y, Akeda Y, *et al.* Pneumococcal polysaccharide vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab therapy. *Ann Rheum Dis* 2013;**72**:1362–6. doi:10.1136/annrheumdis-2012-

202658

- 113 Garcia-Lloret M, McGhee S, Chatila TA. Immunoglobulin replacement therapy in children. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008;**28**:833–49, ix. doi:10.1016/j.iac.2008.07.001
- 114 Adesoye A, Nwachukwu L, Adigun M, *et al.* Varicella-Zoster Virus Infection in Children and Adolescents. *US Pharm* 2014;**39**:39–43.
- 115 Adler SP, Marshall B. Cytomegalovirus infections. *Pediatr Rev* 2007;**28**:92–100. doi:10.1542/pir.28-3-92
- 116 Whyte LA, Al-Araji RA, McLoughlin LM. Guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2015;**100**:308–12. doi:10.1136/archdischild-2014-307253
- 117 Thornton J, Ashcroft D, O’Neill T, *et al.* A systematic review of the effectiveness of strategies for reducing fracture risk in children with juvenile idiopathic arthritis with additional data on long-term risk of fracture and cost of disease management. *Health Technol Assess Winch Engl* 2008;12:iii–ix, xi–xiv, 1–208.
- 118 Zhang Y, Milojevic D. Protecting Bone Health in Pediatric Rheumatic Diseases: Pharmacological Considerations. *Paediatr Drugs* 2017;**19**:193–211. doi:10.1007/s40272-017-0219-3

## **Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке к пересмотру клинических рекомендаций**

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

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

**Конфликт интересов:** члены рабочей группы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## **Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций**

Целевая аудитория

1. Врачи-педиатры
2. Врачи-ревматологи детских ревматологических отделений
3. Врачи-ревматологи детских ревматологических кабинетов детских поликлиник

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

**Описание методов, использованных для оценки качества и силы доказательств:** доказательной базой для рекомендаций, являются публикации, вошедшие в Кохрейновскую библиотеку, базы данных EMBASE, MEDLINE и PubMed. Глубина поиска – 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;

- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой.

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры опубликованных мета-анализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь, влияет на силу рекомендаций.

Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо. Любые различия в оценках обсуждались всей группой авторов в полном составе. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

**Таблицы доказательств:** заполнялись авторами клинических рекомендаций.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций: консенсус экспертов.

#### **Экономический анализ**

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

#### **Метод валидации рекомендаций**

- Внешняя экспертная оценка.
- Внутренняя экспертная оценка.

#### **Описание метода валидации рекомендаций**

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых, прежде всего, попросили прокомментировать, насколько доступна для понимания интерпретация доказательств, лежащая в основе рекомендаций.

От детских ревматологов первичного звена получены комментарии в отношении доходчивости изложения важности предлагаемых рекомендаций, как инструмента повседневной практики.

Все комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались авторами рекомендаций. Каждый пункт обсуждался в отдельности.

#### **Консультация и экспертная оценка**

Проект рекомендаций был рецензирован независимыми экспертами, которые, оценивали доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

#### **Авторский коллектив**

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.



## Основные рекомендации

**Таблица 1.** Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

**Таблица 2.** Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

**Таблица 3.** Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

**Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата**

Препарат (МНН)	Механизм действия	Схемы назначения	Противопоказания, особые указания, побочные эффекты	Показания к применению в соответствии с инструкцией к препарату	Режим дозирования в соответствии с инструкцией
Диклофенак	Неизбирательное угнетение активности циклооксигеназы 1 и 2, что ведет к нарушению синтеза арахидоновой кислоты, снижению синтеза простагландинов, простациклина, тромбоксана	- с возраста 1-го года в супп. rectum в дозе 0,5-3 мг/кг/сутки - с возраста 6 лет в дозе 2-3 мг/кг/сутки - в виде в/м инъекций (разрешен с 18 лет)	-гиперчувствительность (в т.ч. к другим НПВС или вспомогательным компонентам) - непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией (для МЕЛОКСИКАМА) - эрозивно-язвенные поражения ЖКТ (в фазе обострения); - кровотечения из ЖКТ, ВЗК в фазе обострения (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона); - тяжелая печеночная недостаточность или заболевания печени в острый период; - тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин); - прогрессирующие заболевания почек; - гиперкалиемия; - бронхообструкция, ринит, крапивница, спровоцированные приемом	- Воспалительные и дегенеративные заболевания опорно-двигательного аппарата, в том числе: - ревматоидный, ювенильный, хронический артрит; - анкилозирующий спондилит и другие спондилоартропатии; - остеоартроз; - подагрический артрит; - бурсит, - тендовагинит; - болевой синдром со стороны позвоночника (люмбаго, ишиалгия, оссалгия, невралгия, миалгия, артралгия, радикулит); - посттравматический послеоперационный болевой синдром, сопровождающийся воспалением (например, в стоматологии и ортопедии); - альгодисменорея; - воспалительные процессы в малом тазу (в т.ч. аднексит); -инфекционно-воспалительные заболевания ЛОР-органов с выраженным болевым синдромом (в составе комплексной терапии): фарингит, тонзиллит, отит.	Детям в возрасте 1 года и старше препарат назначают в дозе из расчета 0.5-2 мг/кг массы тела/сут (в 2-3 приема, в зависимости от тяжести заболевания). Для лечения ревматоидного артрита суточная доза может быть максимально увеличена до 3 мг/кг (в несколько приемов). Максимальная суточная доза - 150 мг. Препарат в форме таблеток пролонгированного действия не следует применять у детей и подростков в возрасте до 18 лет. Диклофенак не следует применять в/м у детей и подростков младше 18 лет в связи с трудностью дозирования препарата.

<b>Ибупрофен</b>	Неизбирательное угнетение активности циклооксигеназы 1 и 2. Механизм действия ибупрофена обусловлен торможением синтеза простагландинов	- с возраста 3 мес. в суспензии для приема внутрь до 30 мг/кг/сут в 3-4 приема; с интервалами между приемами препарата 6–8 ч - с возраста 6 лет в таблетках до 30 мг/кг/сут в 3-4 приема; с интервалами между приемами препарата 6–8 ч	ацетилсалициловой кислоты или другими НПВП (в т.ч. в анамнезе); - нарушение кроветворения, нарушения гемостаза (в т.ч. гемофилия); - беременность (III триместр); - период лактации; - для в/м инъекций детский возраст (до 18 лет); - период после проведения аортокоронарного шунтирования.	Применяют у детей с 3 месяцев жизни до 12 лет для симптоматического лечения в качестве жаропонижающего средства при острых респираторных заболеваниях (в том числе, гриппе), детских инфекциях, других инфекционно-воспалительных заболеваниях и постпрививочных реакциях, сопровождающихся повышением температуры тела. Препарат применяют как симптоматическое обезболивающее средство при болевом синдроме слабой или умеренной интенсивности, в том числе: зубной боли, головной боли, мигрени, невралгиях, боли в ушах, боли в горле, боли при растяжении связок, мышечной боли, ревматической боли, боли в суставах. Препарат предназначен для симптоматической терапии, уменьшения боли и воспаления на момент использования, на прогрессирование заболевания не влияет.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Доза зависит от массы тела и возраста ребенка и составляет в среднем 7-10 мг/кг массы тела ребенка.</li> <li>• Максимальная суточная доза - 30 мг/кг массы тела ребенка.</li> <li>• Не рекомендуется повторный прием препарата ранее, чем через 6 часов.</li> </ul>
<b>Нимесулид</b>	Селективно ингибирует циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2), тормозит синтез простагландинов в	- с возраста 2-х лет в сусп. в дозе 1,5 мг/кг в 2-3 приема, максимальная		- ревматоидный артрит; - суставной синдром при обострении подагры; - псориатический артрит; - анкилозирующий спондилоартрит;	Детям с 2 лет: внутрь, назначают из расчета разовой дозы 1,5 мг/кг массы тела ребенка 2-3 раза в день, максимальная

	очаге воспаления; оказывает менее выраженное угнетающее влияние на циклооксигеназу-1 (ЦОГ-1)	суточная доза 5 мг/кг в сутки - с возраста 12 лет в таб. в дозе 3–5 мг/кг/сутки		- остеохондроз с корешковым синдромом - остеоартроз - миалгия ревматического и неревматического генеза - воспаление связок, сухожилий, бурситы, в том числе посттравматическое воспаление мягких тканей - болевой синдром различного генеза (в том числе в послеоперационном периоде, при травмах, альгодисменорея, зубная боль, головная боль, артралгия, люмбаишалгия)	суточная доза препарата - 5 мг/кг в сутки. - У детей старше 12 лет максимальная суточная доза 200 мг.
<b>Мелоксикам</b>	Ингибирует синтез простагландинов в результате избирательного подавления ферментативной активности циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), участвующей в биосинтезе простагландинов в области воспаления	- с возраста 2-х лет в сусп. в дозе 0,125 мг/кг - с возраста 15-ти лет в таб. в дозе 7,5–15 мг/сутки. - в виде в/м инъекции разрешен с 18-ти лет		- остеоартрит (артроз, дегенеративные заболевания суставов), в том числе с болевым компонентом; - ревматоидный артрит; - анкилозирующий спондилит; - ювенильный ревматоидный артрит (у пациентов с массой тела > 60 кг); - другие воспалительные и дегенеративные заболевания костно-мышечной системы, такие как артропатии, дорсопатии (например, ишиас, боль внизу спины, плечевой периартрит и другие), сопровождающиеся болью.	- Остеоартрит с болевым синдромом: 7,5 мг в сутки. При необходимости эта доза может быть увеличена до 15 мг в день. - Ревматоидный артрит: 15 мг в сутки. В зависимости от лечебного эффекта эта доза может быть снижена до 7,5 мг в день. - Анкилозирующий спондилит: 15 мг в сутки. В зависимости от лечебного эффекта эта доза может быть снижена до 7,5 мг в день. - Ювенильный ревматоидный артрит Для детей младше 12 лет 0,125 мг/кг 1 раз в день

					(максимальная суточная доза 7,5 мг в сутки.) Для детей старше 12 лет максимальная рекомендуемая дневная доза составляет 0,25 мг/кг и не должна превышать 15 мг.
<b>Метилпреднизолон</b>	Противовоспалительное действие связано с угнетением высвобождения эозинофилами и тучными клетками медиаторов воспаления, индуцированием образования липокортинов и уменьшения количества тучных клеток, вырабатывающих гиалуроновую кислоту, с уменьшением проницаемости капилляров, стабилизацией клеточных мембран (особенно лизосомальных) и мембран органелл. Действует на все этапы воспалительного	- пульс-терапия проводится в дозе 10–30 мг/кг/введение в течение 3, при необходимости — 5 дней подряд. - при неэффективности и пульс-терапии - перорально в дозе 0,5-2 мг/кг в сутки.	<b>Для кратковременного применения по жизненным показаниям ЕДИНСТВЕННЫМ ПРОТИВОПОКАЗАНИЕМ является повышенная чувствительность к ГКС или компонентам препаратов.</b> <b>Для системного применения:</b> - паразитарные и инфекционные заболевания вирусной, грибковой или бактериальной природы (в настоящее время без соответствующей химиотерапии или недавно перенесенные, включая недавний контакт с больным): простой герпес, опоясывающий герпес (виремическая фаза), ветряная оспа, корь; амебиаз, стронгилоидоз (установленный или подозреваемый); - системный микоз;	В качестве дополнительной терапии кратковременно для выведения из острого состояния или при обострении: - Псориатический артрит. - Ревматоидный артрит, включая ювенильный ревматоидный артрит (в отдельных случаях может потребоваться поддерживающая терапия низкими дозами). - Анкилозирующий спондилит. - Острый и подострый бурсит. - Острый неспецифический тендосиновит. - Острый подагрический артрит. - Посттравматический остеоартрит. - Синовит при остеоартрите. - Эпикондилит. 2. Системные заболевания соединительной ткани (в период обострения или в отдельных случаях в качестве поддерживающей терапии) - Острый ревмокардит. - Системная красная волчанка.	В качестве дополнительной Терапии при угрожающих жизни состояниях Доза составляет 30 мг/кг массы тела в/в в течение не менее 30 мин. Введение этой дозы можно повторять каждые 4-6 ч в течение не более 48 ч.  Пульс-терапия при лечении ревматоидного артрита 1 г/сут в/в в течение 1, 2, 3 или 4 дней или 1 г/месяц в/в в течение 6 месяцев.  Системная красная волчанка - 1 г/сут в/в в течение 3 дней.  Детям следует вводить более низкие дозы (но не менее 0,5 мг/кг/сутки), однако при выборе дозы в первую очередь

	<p>процесса: ингибирует синтез простагландинов на уровне арахидоновой кислоты (липокортин угнетает фосфолипазу А2, подавляет либерацию арахидоновой кислоты и ингибирует биосинтез эндоперекисей, лейкотриенов, способствующих в т.ч. процессам воспаления, аллергии), синтез провоспалительных цитокинов (в т.ч. интерлейкин 1, фактор некроза опухоли альфа), повышает устойчивость клеточной мембраны к действию различных повреждающих факторов.</p>		<p>- активный и латентный туберкулез. <b>Применение при тяжелых инфекционных заболеваниях допустимо только на фоне специфической терапии.</b> - Иммунодефицитные состояния (в т.ч. СПИД или ВИЧ-инфекция), поствакцинальный период (период длительностью 8 нед до и 2 нед после вакцинации), - лимфаденит после прививки БЦЖ; - заболевания ЖКТ (в т.ч. язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, эзофагит, гастрит, острая или латентная пептическая язва, недавно созданный анастомоз кишечника, неспецифический язвенный колит с угрозой перфорации или абсцедирования, дивертикулит); - заболевания сердечно-сосудистой системы, в т.ч. недавно перенесенный инфаркт миокарда (у больных с острым и подострым инфарктом миокарда возможно распространение очага некроза, замедление формирования рубцовой ткани и, вследствие этого, разрыв сердечной мышцы), декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность,</p>	<p>- Системный дерматомиозит (полимиозит). - Ревматическая полимиалгия. - Гигантоклеточный артериит</p>	<p>учитывают тяжесть состояния и реакцию больного на терапию, а не возраст и массу тела.</p> <p>Per os: Высокие дозы могут потребоваться при таких заболеваниях и состояниях, как рассеянный склероз (200 мг/сутки), отек мозга (200-1000 мг/сутки) и трансплантация органов (до 7 мг/кг/сутки). Если через достаточный период времени не будет получен удовлетворительный клинический эффект, препарат следует отменить и назначить больному другой вид терапии.</p> <p>Детям дозу определяет врач с учетом массы или поверхности тела.</p> <p>- При недостаточности надпочечников - внутрь 0,18 мг/кг или 3,33 мг/м<sup>2</sup> в сутки в 3 приема</p> <p>- При других показаниях - по 0,42-1,67 мг/кг или 12,5-50 мг/м<sup>2</sup> в сутки в 3 приема.</p>
<b>Преднизолон</b>	Иммунодепрессивное действие	- перорально в дозе 0,5-2 мг/кг в сутки.		- Системные заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка,	При острых состояниях и в качестве заместительной терапии

	<p>обусловлено вызываемой инволюцией лимфоидной ткани, угнетением пролиферации лимфоцитов (особенно Т-лимфоцитов), подавлением миграции В-клеток и взаимодействия Т- и В-лимфоцитов, торможением высвобождения цитокинов (интерлейкина-1, 2, гамма-интерферона) из лимфоцитов и макрофагов и снижением образования антител.</p>		<p>артериальная гипертензия, гиперлипидемия; - эндокринные заболевания: сахарный диабет (в т.ч. нарушение толерантности к углеводам), тиреотоксикоз, гипотиреоз, болезнь Иценко-Кушинга; - тяжелая хроническая почечная и/или печеночная недостаточность, нефроуролитиаз; - гипоальбуминемия и состояния, предрасполагающие к ее возникновению; - системный остеопороз - миастения gravis - острый психоз - ожирение III–IV ст., - полиомиелит (за исключением формы бульбарного энцефалита) - открыто- и закрытоугольная глаукома - беременность, период лактации.</p> <p><b>Для некоторых лекарственных форм метилпреднизолона ацетата и метилпреднизолона натрия сукцината:</b> (могут содержать бензиловый спирт, который способен вызвать «синдром одышки» — gasping syndrome с летальным</p>	<p>склеродермия, узелковый периартериит, дерматомиозит, ревматоидный артрит). - Острые и хронические воспалительные заболевания суставов - подагрический и псориатический артрит, остеоартрит (в т.ч. посттравматический), полиартрит, плечелопаточный периартрит, анкилозирующий спондилоартрит (болезнь Бехтерева), ревматоидный артрит, в том числе ювенильный ревматоидный артрит, синдром Стилла - У взрослых, бурсит, неспецифический тендосиновит, синовит и эпикондилит. - Острый ревматизм, острый ревмокардит. - Бронхиальная астма. - Острые и хронические аллергические заболевания - в т.ч. аллергические реакции на лекарственные средства и пищевые продукты, сывороточная болезнь, крапивница, аллергический ринит, лекарственная экзантема, поллиноз и др.</p>	<p>взрослым назначают в начальной дозе 20-30 мг/сут, поддерживающая доза составляет 5-10 мг/сут. При необходимости начальная доза может составить 15-100 мг/сут, поддерживающая 5-15 мг/сут.</p> <p>Для детей от 3 лет и старше начальная доза составляет 1-2 мг/кг массы тела в сутки в 4-6 приемов, поддерживающая - 0,3-0,6 мг/кг/сутки.</p>
--	---	--	--	---	---

			<p>исходом): применение у недоношенных новорожденных.</p> <p><b>Для внутрисуставного введения и введения непосредственно в очаг поражения:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- предшествующая артропластика, патологическая кровоточивость (эндогенная или вызванная применением антикоагулянтов), - внутрисуставной перелом кости -инфекционный (септический) воспалительный процесс в суставе и периартикулярные инфекции (в т.ч. в анамнезе), а также любое инфекционное заболевание</li> <li>- выраженный околосуставной остеопороз,</li> <li>- отсутствие признаков воспаления в суставе ("сухой" сустав, например, при остеоартрозе без синовита), - выраженная костная деструкция и деформация сустава (резкое сужение суставной щели, анкилоз), - нестабильность сустава как исход артрита,</li> <li>- асептический некроз формирующих сустав эпифизов костей.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Заболевания кожи - пузырчатка, псориаз, экзема, атопический дерматит (распространенный нейродермит), контактный дерматит (с поражением большой поверхности кожи), токсидермия, себорейный дерматит, эксфолиативный дерматит, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), буллезный герпетиформный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона.</li> <li>- Отек головного мозга (только после подтверждения симптомов повышения внутричерепного давления результатами магнитно-резонансной или компьютерной томографии), обусловленный опухолью головного мозга и/или связанный с хирургическим вмешательством или лучевой терапией, после парентерального применения преднизолона.</li> <li>- Аллергические заболевания глаз: аллергические формы конъюнктивита.</li> <li>- Воспалительные заболевания глаз — симпатическая офтальмия, тяжелые вялотекущие передние и задние</li> </ul>	
--	--	--	--	--	--



			<p>- ДЛЯ БЕТАМЕТАЗОНА:  детский возраст до 3 лет  (наличие в составе  бензилового спирта)</p>	<p>увеиты, неврит зрительного  нерва.  - Первичная или вторичная  надпочечниковая  недостаточность (в том числе  состояние после удаления  надпочечников). Препаратами  выбора являются  гидрокортизон или кортизон;  при необходимости  синтетические аналоги могут  применяться в сочетании с  минералокортикостероидами;  особенно важно добавление  минералокортикостероидов у  детей.  - Врожденная гиперплазия  надпочечников.  - Заболевания почек  аутоиммунного генеза (в том  числе острый  гломерулонефрит):  нефротический синдром (в том  числе на фоне липоидного  нефроза).  - Подострый тиреоидит.  - Заболевания крови и системы  кроветворения —  агранулоцитоз, панмиелопатия,  аутоиммунная гемолитическая  анемия, лимфо- и миелоидный  лейкозы, лимфогранулематоз,  тромбоцитопеническая  пурпура, вторичная  тромбоцитопения у взрослых,  эритробластопения  (эритроцитарная анемия),</p>	
--	--	--	---	--	--

				<p>врожденная (эритроидная) гипопластическая анемия.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Интерстициальные заболевания легких — острый альвеолит, фиброз легких, саркоидоз П-Ш стадии.</li> <li>- Туберкулезный менингит, туберкулез легких, аспирационная пневмония (в сочетании со специфической химиотерапией).</li> <li>- Бериллиоз, синдром Леффлера (не поддающийся другой терапии), рак легкого (в комбинации с цитостатиками).</li> <li>- Рассеянный склероз.</li> <li>- Желудочно-кишечные заболевания - язвенный колит, болезнь Крона, локальный энтерит.</li> <li>- Гепатит.</li> <li>- Профилактика реакции отторжения трансплантата при пересадке органов.</li> <li>- Гиперкальциемия на фоне онкологических заболеваний.</li> <li>- Миеломная болезнь.</li> </ul>	
<b>#Дексаметазон</b>	<p>Взаимодействует со специфическими цитоплазматическими рецепторами и образует комплекс, проникающий в ядро клетки; вызывает экспрессию или депрессию мРНК,</p>	<p>- в дозе 10 -20 мг/м<sup>2</sup>/сут применяется в течение 1—2 нед, - в дозе 5-10 мг/м<sup>2</sup>/сут в течение 3—4 нед,</p>		<p>Заместительная терапия при недостаточности коры надпочечников (в комбинации с натрия хлоридом и/или минералокортикоидами): -острая недостаточность коры надпочечников (болезнь Аддисона, двусторонняя — адреналэктомия);</p>	<p>Препарат вводят в/в и в/м в дозе 0,5-24 мг/сут в 2 приема (эквивалентна 1/3-1/2 пероральной дозы) максимально коротким курсом в минимальной эффективной дозе, лечение отменяют постепенно. Если</p>

	<p>изменяя образование на рибосомах белков, в т.ч. липокортина, опосредующих клеточные эффекты. Липокортин угнетает фосфолипазу А2, подавляет либерацию арахидоновой кислоты и ингибирует биосинтез эндоперекисей, ПГ, лейкотриенов, способствующих процессам воспаления, аллергии и др. Препятствует высвобождению медиаторов воспаления из эозинофилов и тучных клеток. Тормозит активность гиалуронидазы, коллагеназы и протеаз, нормализует функции межклеточного матрикса хрящевой</p>	<p>- в дозе 2,5 -5 мг/м<sup>2</sup>/сут в течение 5—6 нед, - в дозе 1,25-2,5 мг/м<sup>2</sup>/сут в течение 7—8 нед.</p>		<p>-относительная недостаточность коры надпочечников, развивающаяся после отмены лечения ГКС; -первичная или вторичная недостаточность коры надпочечников. Симптоматическая и патогенетическая терапия других заболеваний, требующих введения быстродействующего ГКС, а также в случаях, когда пероральный прием препарата невозможен: - эндокринные заболевания: врожденная гиперплазия коры надпочечников, подострый тиреоидит; - шок (ожоговый, травматический, операционный, токсический) - при неэффективности сосудосуживающих средств, плазмозамещающих препаратов и другой симптоматической терапии; - отек головного мозга (при опухоли головного мозга, черепно-мозговой травме, нейрохирургическом вмешательстве, кровоизлиянии в мозг, энцефалите, менингите, лучевом поражении); - астматический статус; тяжелый бронхоспазм</p>	<p>высокие дозы применяются в течение более 2-3 дней, доза препарата должна постепенно снижаться на протяжении нескольких последующих дней и дольше. Длительное лечение должно проводиться в дозе, не превышающей 0,5 мг/сут. В/м в одно и то же место вводят не более 2 мл раствора. При неотложных состояниях применяют в более высоких дозах: начальная доза составляет 4-20 мг, которую повторяют до достижения необходимого эффекта, общая суточная доза редко превышает 80 мг.</p> <p>- Дозы препарата для детей (в/м): Доза препарата при проведении заместительной терапии (при недостаточности коры надпочечников) составляет 0,0233 мг/кг массы тела или 0,67 мг/м<sup>2</sup> площади поверхности тела, разделенная на 3 дозы, каждый 3-й день</p>
--	---	--	--	---	---

	<p>и костной ткани. Снижает проницаемость капилляров, стабилизирует клеточные мембраны, в т.ч. лизосомальные, угнетает высвобождение цитокинов (интерлейкинов 1 и 2, гамма-интерферона) из лимфоцитов и макрофагов. Влияет на все фазы воспаления, антипролиферативный эффект обусловлен торможением миграции моноцитов в воспалительный очаг и пролиферации фибробластов. Вызывает инволюцию лимфоидной ткани и лимфопению, что обуславливает иммунодепрессию. Кроме уменьшения числа Т-лимфоцитов,</p>		<p>(обострение бронхиальной астмы);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- тяжелые аллергические реакции, анафилактический шок;</li> <li>- ревматические заболевания;</li> <li>- системные заболевания соединительной ткани;</li> <li>- острые тяжелые дерматозы;</li> <li>- злокачественные заболевания: паллиативное лечение лейкоза и лимфомы у взрослых пациентов; острая лейкемия у детей; гиперкальциемия у пациентов со злокачественными опухолями, при невозможности перорального лечения;</li> <li>- заболевания крови: острые гемолитические анемии, агранулоцитоз, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура у взрослых;</li> <li>- в офтальмологической практике (субконъюнктивальное, ретробульбарное или парабульбарное введение): кератит, кератоконъюнктивит без повреждения эпителия, ирит, иридоциклит, блефарит, блефароконъюнктивит, склерит, эписклерит, воспалительный процесс после травм глаза и оперативных вмешательств, симпатическая офтальмия,</li> </ul>	<p>или 0,00776-0,01165 мг/кг массы тела или 0,233-0,335 мг/м<sup>2</sup> площади поверхности тела ежедневно. При других показаниях рекомендуемая доза составляет от 0,02776 до 0,16665 мг/кг массы тела или 0,833-5 мг/м<sup>2</sup> площади поверхности тела каждые 12-24 часа.</p>
--	--	--	--	--

	снижается их влияние на В-лимфоциты и тормозится выработка иммуноглобулинов. Влияние на систему комплемента заключается в снижении образования и повышении распада ее компонентов.			иммуносупрессивное лечение после трансплантации роговицы; - локальное применение (в область патологического образования): келоиды, дискоидная красная волчанка, кольцевидная гранулема; - отравление прижигающими жидкостями (уменьшение воспалительных явлений и предупреждение рубцовых сужений).	
<b>Бетаметазон</b>		- с возраста 3-х лет в качестве внутрисуставных инъекций у детей до 4 мг препарата, не чаще, чем 1 раз в 4 мес.		Лечение у взрослых состояний и заболеваний, при которых ГКС терапия позволяет добиться необходимого клинического эффекта (необходимо учитывать, что при некоторых заболеваниях ГКС терапия является дополнительной и не заменяет стандартную терапию): - Заболевания костно-мышечной системы и мягких тканей, в т. ч. Ревматоидный артрит, остеоартроз, бурситы, анкилозирующий спондилоартрит, эпикондилит, радикулит, кокцигодина, ишиалгия, люмбаго, кривошея, ганглиозная киста, экзостоз, фасциит, заболевания стоп. - Аллергические заболевания, в т. ч. бронхиальная астма, сенная лихорадка (поллиноз), аллергический бронхит,	- Внутрисуставное введение: рекомендуемые дозы препарата при введении в крупные суставы составляют от 1 до 2 мл в средние - 0,5—1 мл; в мелкие - 0,25-0,5 мл.

				<p>сезонный или круглогодичный ринит, лекарственная аллергия, сывороточная болезнь, реакции на укусы насекомых.</p> <p>- Дерматологические заболевания, в т. ч. атопический дерматит, монетовидная экзема, нейродермиты, контактный дерматит, выраженный фотодерматит, крапивница, красный плоский лишай, инсулиновая липодистрофия, гнездная алопеция, дискоидная красная волчанка, псориаз, келоидные рубцы, обыкновенная пузырчатка, герпетический дерматит, кистозные угри.</p> <p>- Системные заболевания соединительной ткани, включая системную красную волчанку, склеродермию, дерматомиозит, узелковый периартериит.</p> <p>- Гемобласты (паллиативная терапия лейкоза и лимфом у взрослых; острый лейкоз у детей).</p> <p>- Первичная или вторичная недостаточность коры надпочечников (при обязательном одновременном применении минералокортикоидов).</p> <p>- Другие заболевания и патологические состояния, требующие системной ГКС терапии (адреногенитальный</p>	
--	--	--	--	--	--

				<p>синдром, язвенный колит, регионарный илеит, синдром мальабсорбции, поражения слизистой глаза при необходимости введения препарата в конъюнктивальный мешок, патологические изменения крови при необходимости применения ГКС, нефрит, нефротический синдром).</p>	
<b>Триамцинолон</b>		<p>- с возраста старше 12 лет в качестве внутрисуставных инъекций до 10 мг препарата.</p>		<p><b>Системное лечение</b>  - В качестве кратковременной дополнительной терапии посттравматического остеоартрита, синовита, остеоартрита, ревматоидного артрита, острого и подострого бурсита, эпикондилита, острого неспецифического теносиновита, острых приступов подагры, псориатического артрита, анкилозирующего спондилита, ювенильного ревматоидного артрита;  - При обострениях или в качестве поддерживающей терапии системной красной волчанки, острого ревматоидного кардита;  - Пемфигиод, тяжелая мультиформная эритема (синдром Стивенса-Джонсона), эксфолиативный дерматит, тяжелый псориаз;</p>	<p><b>Местное лечение</b>  а) При внутрисуставном введении доза препарата определяется размерами сустава и тяжестью симптомов. Для взрослых и детей старше 12 лет следует применять следующие дозы препарата:  - Мелкие суставы (например, фаланги пальцев рук и ног) до 109 мг  - Суставы среднего размера (например, плечевой, локтевой) 20 мг  - Крупные суставы (например, тазобедренный, коленный) 20-40 мг  При поражении нескольких суставов общая доза препарата может составлять до 80 мг.</p>

				<p>- Выраженные аллергические заболевания: аллергический ринит, бронхиальная астма, отек Квинке, контактный дерматит, атопический дерматит, аллергические реакции на лекарственные средства и сыворотки, укусы насекомых;</p> <p>- Тяжелые хронические аллергические и воспалительные заболевания органов зрения: герпес, ирит, иридоциклит, хориоретинит, диффузный задний увеит, неврит глазного нерва, симпатическая офтальмия, воспаление переднего сегмента;</p> <p>заболевания органов дыхания: симптоматический саркоидоз, бериллиоз, аспирационная пневмония.</p> <p><b>Местное лечение</b></p> <p>- Внутрисуставное или околосуставное введение и введение во влагалище сухожилия в качестве дополнительной кратковременной терапии при синовите, остеоартрите, ревматоидном артрите, остром и подостром бурсите, острых приступах подагры, эпикондилите, остром неспецифическом теносиновите,</p>	<p>б) При внутриочаговом введении при малых очагах поражения: воспалениях суставной сумки (бурситах), периоститах взрослым и детям в возрасте старше 12 лет в зависимости от величины и локализации подвергаемых лечению поражений вводят до 10 мг препарата и при поражениях большого размера — от 10 мг до 40 мг препарата, разбавляют</p>
--	--	--	--	---	--



				посттравматическом остеоартрите.	
<b>Метотрексат</b>	<p>Ингибирует дигидрофолатредуктазу (ДГФ), превращающую дигидрофолиевую кислоту в тетрагидрофолиевую, являющуюся донором одноуглеродных групп в синтезе пуриновых нуклеотидов и тимидилата, необходимых для синтеза ДНК. Кроме того, в клетке метотрексат подвергается полиглутаминированию с образованием метаболитов, оказывающих ингибиторное действие не только на ДГФ, но и на другие фолатзависимые ферменты, включая тимидилатсинтетазу, 5-аминоимидазол-4-карбоксамидорибон</p>	- 15 мг/м <sup>2</sup> /нед 1 раз в неделю	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Повышенная чувствительность к метотрексату;</li> <li>- выраженная почечная недостаточность;</li> <li>- выраженная печеночная недостаточность</li> <li>- нарушения со стороны системы кроветворения в анамнезе (в частности, гипоплазия костного мозга, лейкопения, тромбоцитопения или клинически значимая анемия);</li> <li>- иммунодефицит;</li> <li>- тяжелые острые и хронические инфекционные заболевания, такие как туберкулез и ВИЧ-инфекция</li> <li>-сопутствующая вакцинация живыми вакцинами;</li> <li>- язвы ротовой полости,</li> <li>- язвы ЖКТ в активной фазе;</li> <li>- одновременное применение метотрексата в дозе <math>\geq 15</math> мг/нед. с ацетилсалициловой кислотой; -беременность;</li> <li>-период грудного вскармливания.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ювенильный хронический артрит</li> <li>- тяжелые формы псориаза,</li> <li>-псориатический артрит,</li> <li>-ревматоидный артрит,</li> <li>- дерматомиозит,</li> <li>-системная красная волчанка,</li> <li>-анкилозирующий спондилоартрит (при неэффективности стандартной терапии).</li> <li>- трофобластические опухоли;</li> <li>- острые лейкозы (особенно лимфобластный и миелобластный варианты);</li> <li>- нейрорлейкемия;</li> <li>- неходжкинские лимфомы, включая лимфосаркому;</li> <li>- рак молочной железы, плоскоклеточный рак головы и шеи, рак легкого, рак кожи, рак шейки матки, рак вульвы, рак пищевода, рак почки, рак мочевого пузыря, рак яичка, рак яичников, рак полового члена, ретинобластома, медуллобластома;</li> <li>- остеогенная саркома и саркома мягких тканей;</li> <li>- грибовидный микоз (далеко зашедшие стадии).</li> </ul>	<p>При ювенильном хроническом артрите: -у детей до 16 лет в дозе 10-20 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю. Обычно эффективной дозой является 10-15 мг/м<sup>2</sup> в неделю.</p>

	<p>уклеотид (АИКАР) трансамилазу. Подавляет синтез и репарацию ДНК, клеточный митоз, в меньшей степени влияет на синтез РНК и белка. Обладает S-фазовой специфичностью, активен в отношении тканей с высокой пролиферативной активностью клеток, тормозит рост злокачественных новообразований. Оказывает цитотоксическое действие, обладает тератогенными свойствами.</p>				
<b>Лефлуномид</b>	<p>Активный метаболит лефлуномида А771726 ингибирует фермент дегидрооротат дегидрогеназу и оказывает антипролиферативное действие. А771726 in vitro тормозит</p>	<p>Перорально у детей с массой тела &lt; 20 кг в дозе 10 мг в сутки однократно через день; у детей с массой тела &gt; 20 и &lt; 40 кг – в дозе 10 мг ежедневно; у детей с массой тела &gt; 40 кг – в</p>	<p>- нарушения функции печени; - тяжелые иммунодефицитные состояния (в т.ч. СПИД); - выраженные нарушения костномозгового кроветворения или выраженная анемия, лейкопения, тромбоцитопения в результате других причин (кроме ревматоидного артрита и псориатического артрита); - тяжелые, неконтролируемые инфекции;</p>	<p>Как базисное средство для лечения взрослых больных с активной формой ревматоидного артрита с целью уменьшения симптомов заболевания и задержки развития структурных повреждений суставов. Активная форма псориатического артрита.</p>	<p>-Лечение ревматоидного лефлуномидом обычно начинают с однократного в течение суток приема: внутрь ударной дозы 100 мг в течение 3 дней. -Рекомендуемая поддерживающая; доза составляет 20 мг лефлуномида один раз, в сутки.</p>

	<p>вызванную митогенами пролиферацию и синтез ДНК Т-лимфоцитов.</p>	<p>дозе 20 мг в суки ежедневно.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- почечная недостаточность средней и тяжелой степени (из-за малого опыта клинического применения);</li> <li>- выраженная гипопроteinемия (в т.ч. при нефротическом синдроме);</li> <li>- беременность;</li> <li>- период лактации (период грудного вскармливания);</li> <li>- детородный возраст у женщин, не собирающихся или неспособных пользоваться надежными способами контрацепции в период лечения лефлуномидом, и затем до тех пор, пока плазменный уровень активного метаболита остается выше 0.02 мг/л;</li> <li>- мужчины, собирающиеся зачать ребенка (они должны быть предупреждены о возможном неблагоприятном влиянии лефлуномида на сперматозоиды будущего отца) (Во время лечения лефлуномидом необходимо использовать надежные способы контрацепции);</li> <li>- возраст пациентов менее 18 лет (отсутствие данных по эффективности и безопасности в этой группе больных);</li> </ul>		
--	---	-------------------------------------	--	--	--

			- повышенная чувствительность к компонентам препарата.		
<b>Циклоспорин</b>	Оказывает избирательное действие на Т-лимфоциты. Специфически и обратимо ингибирует G <sub>0</sub> и G <sub>1</sub> фазы клеточного цикла иммунокомпетентных лимфоцитов, особенно Т-хелперов, подавляет образование и выход из клеток интерлейкина-2 и его связывание со специфическими рецепторами. Нарушает дифференцировку и пролиферацию Т-клеток, участвующих в отторжении трансплантата. Подавляет развитие реакций клеточного и гуморального иммунитета, зависящих от Т-лимфоцитов, включая иммунитет	- в дозе 5 мг/кг/сутки перорально или внутривенно	-Повышенная чувствительность к циклоспоринолу или любому другому компоненту препарата. - нарушение функции почек (за исключением больных нефротическим синдромом с допустимой степенью этих нарушений); -неконтролируемая артериальная гипертензия; -инфекционные заболевания, не поддающиеся адекватной терапии; -злокачественные новообразования. - детский возраст до 18 лет для всех показания, не связанных с трансплантацией за исключением нефротического синдрома.	- Эндогенный увеит - Активный, угрожающий зрению, средний или задний увеит неинфекционной этиологии при неэффективности или непереносимости предшествующего лечения. - Увеит Бехчета с повторными приступами воспаления с вовлечением сетчатки. Лечение тяжелых форм активного ревматоидного артрита у взрослых. - Стероидозависимый и стероидорезистентный нефротический синдром у взрослых и детей, обусловленный патологией клубочков, такой как нефропатия минимальных изменений, очаговый и сегментарный гломерулосклероз, мембранозный гломерулонефрит. Поддержание ремиссии, вызванной ГКС с возможностью их отмены.	Ревматоидный артрит В течение первых шести недель лечения рекомендованная доза составляет 3 мг/кг/сут, разделенная на 2 приема. В случае недостаточного эффекта суточная доза может быть постепенно увеличена, если позволяет переносимость, но не должна превышать 5 мг/кг/сут. Для достижения удовлетворительного клинического ответа может потребоваться до 12 недель терапии препаратом циклоспорин. -Препарат циклоспорин можно применять в сочетании с низкими дозами ГКС и/или НПВП. Препарат циклоспорин можно также сочетать с недельным курсом метотрексата в низких дозах у пациентов с неудовлетворительным ответом на монотерапию метотрексатом. Начальная доза препарата циклоспорин в таком

	<p>в отношении аллотрансплантата. Предупреждает активирование лимфоцитов, ингибируя выделение лимфокинов. Не подавляет гемопоэз и не влияет на функционирование фагоцитарных клеток.</p>				<p>случае составляет 2,5 мг/кг/сут, разделенная на 2 приема, при этом дозу можно увеличивать до уровня, лимитируемого переносимостью. Эндогенный увеит Индукция ремиссии - применяют в начальной дозе 5 мг/кг/сут, разделенной на 2 приема, до исчезновения признаков активного воспаления и улучшения остроты зрения. При недостаточной эффективности начальной дозы терапию препаратом можно проводить в дозе до 7 мг/кг/сут, разделенной на 2 приема в течение непродолжительного периода. Псориаз рекомендуемая начальная доза составляет 2,5 мг/кг/сут, разделенной на 2 приема. При отсутствии улучшения после 1 месяца терапии суточная доза может быть постепенно увеличена на 0,5-1 мг/кг в месяц, но не должна превышать 5</p>
--	--	--	--	--	--

					мг/кг/сут, разделенной на 2 приема.
<b>Адалimumаб</b>	<b>Селективно связываясь с ФНО, блокирует его взаимодействие с поверхностными клеточными p55 и p75 рецепторами, и нейтрализует функции ФНО</b>	<p>- в возрасте от 2 до 12 лет – в дозе 24 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела, максимальная доза составляет 40 мг.</p> <p>- в возрасте от 13 до 17 лет назначается в дозе 40 мг 1 раз в 2 недели</p>	<p>- гиперчувствительность к адалimumабу или любым вспомогательным компонентам препарата;</p> <p>- инфекционные заболевания, в т.ч. туберкулез;</p> <p>- беременность;</p> <p>- период грудного вскармливания;</p> <p>- детский возраст до 18 лет, кроме пациентов в возрасте от 2 лет с ювенильным идиопатическим артритом и пациентов в возрасте от 6 лет с болезнью Крона (среднетяжелой или тяжелой степени) и пациентов от 6 лет с активным энтезит-ассоциированным артритом;</p> <p>- совместный прием с антагонистами ФНО или другими ГИБП (например, анакинра и абатацепт).</p>	<p>- Ювенильный идиопатический артрит у пациентов от 2 лет в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом.</p> <p>- Активный энтезит-ассоциированный артрит у пациентов в возрасте от 6 лет и старше при отсутствии адекватного ответа на терапию стандартными препаратами или их непереносимости.</p> <p>- Хронический бляшечный псориаз (тяжелой степени) у детей с 4 лет при неадекватном ответе на местную терапию или фототерапию, а также у пациентов, которым местная терапия и фототерапия противопоказаны.</p> <p>- Болезнь Крона (среднетяжелой или тяжелой степени) у пациентов от 6 лет и старше при неадекватном ответе на традиционную терапию (включая полное энтеральное питание и ГКС и/или иммуносупрессоры), а также непереносимости или противопоказаниях к традиционной терапии.</p> <p>- Неинфекционный передний увеит у детей от 2 лет при неадекватном ответе на</p>	<p>Ювенильный идиопатический артрит</p> <p>Доза препарата для пациентов с ювенильным идиопатическим артритом в возрасте от 2 лет и старше подбирается в зависимости от массы тела пациента</p> <p>- от 10 до 30 кг – 20 мг 1 раз в 2 недели</p> <p>- &gt;30 кг 40 мг 1 раз в 2 недели</p> <p>*инструкция грлс от 09.2020 года</p>

				стандартную терапию или когда стандартная терапия не подходит таким пациентам	
<b>Этанерцепт</b>	<b>Конкурентный ингибитор связывания ФНО с его рецепторами на поверхности клетки</b>	- в дозе 0,4 мг/кг/введение подкожно 2 раза в нед. ИЛИ - в дозе 0,8 мг/кг/введение 1 раз в неделю	- повышенная чувствительность к этанерцепту или любому другому компоненту препарата; - сепсис или риск возникновения сепсиса; - активная инфекция, включая хронические или локализованные инфекции; - беременность и период грудного вскармливания. Эффективность и безопасность применения препарата Энбрел для лечения ювенильного идиопатического полиартрита у детей в возрасте до 2 лет не изучались. Эффективность и безопасность применения препарата Энбрел для лечения псориаза у детей в возрасте до 6 лет не изучались.	- Лечение активного ювенильного идиопатического полиартрита (серопозитивного и серонегативного) у детей и подростков в возрасте 2-17 лет, у которых наблюдалась недостаточная эффективность или непереносимость метотрексата. - Лечение распространенного олигоартрита у детей и подростков в возрасте старше 2 лет, у которых наблюдалась недостаточная эффективность или непереносимость метотрексата. - Лечение псориатического артрита у подростков в возрасте старше 12 лет, у которых наблюдалась недостаточная эффективность или непереносимость метотрексата. - Лечение артрита, ассоциированного с энтезитами, у подростков в возрасте старше 12 лет, у которых наблюдалась недостаточная эффективность или непереносимость стандартной терапии.	Ювенильный идиопатический полиартрит (дети в возрасте 2 лет и старше) - Доза определяется из расчета 0,4 мг/кг массы тела (максимальная разовая доза 25 мг). Препарат вводится дважды в неделю с интервалом 3-4 дня. - Возможно введение дозы 0,8 мг/кг массы тела (максимальная разовая доза 50 мг) один раз в неделю. Распространенный олигоартрит (дети старше 2 лет) Доза определяется из расчета 0,4 мг/кг массы тела (максимальная разовая доза 25 мг). Препарат вводится дважды в неделю с интервалом 3-4 дня - Возможно введение дозы 0,8 мг/кг массы тела (максимальная разовая доза 50 мг) один раз в неделю.

					<p>Псориатический артрит (подростки старше 12 лет)</p> <p>-Доза определяется из расчета 0,4 мг/кг массы тела (максимальная разовая доза 25 мг). Препарат вводится дважды в неделю с интервалом 3-4 дня.</p> <p>- Возможно введение дозы 0,8 мг/кг массы тела (максимальная разовая доза 50 мг) один раз в неделю.</p> <p>Артрит, ассоциированный с энтезитами (подростки старше 12 лет)</p> <p>- Доза определяется из расчета 0,4 мг/кг массы тела (максимальная разовая доза 25 мг). Препарат вводится дважды в неделю с интервалом 3-4 дня.</p> <p>- Возможно введение дозы 0,8 мг/кг массы тела (максимальная разовая доза 50 мг) один раз в неделю.</p>
<b>Голимумаб</b>	<b>Образует высокоаффинные стабильные комплексы антиген-антитело как с</b>	- у детей с массой тела более 40 кг - подкожно в дозе 50 мг 1 раз в месяц	- Активный туберкулез или иные тяжелые инфекционные процессы, такие как сепсис и оппортунистические инфекции;	-Лечение активного ревматоидного артрита у взрослых пациентов, у которых ответ на терапию базисными противовоспалительными	- Препарат голимумаб 50 мг вводят подкожно ежемесячно в один и тот же день месяца пациентам с массой тела не менее 40 кг.



	<p><b>растворимыми, так и с трансмембранным и биоактивными формами ФНО-альфа человека, предотвращая связывание ФНО-альфа с его рецепторами</b></p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- умеренная или тяжелая сердечная недостаточность (III-IV класс по NYHA);</li> <li>беременность;</li> <li>- период лактации (грудного вскармливания);</li> <li>- детский и подростковый возраст до 18 лет (препарат противопоказан для терапии пациентов с полиартикулярным ЮИА с массой тела менее 40 кг. У пациентов с полиартикулярным ЮИА в возрасте младше 2 лет действие препарата не изучалось.</li> <li>- повышенная чувствительность к голимумабу.</li> </ul>	<p>препаратами (БИВП), включая МТ, оказался неадекватным;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Лечение тяжелого, активного и прогрессирующего ревматоидного артрита у взрослых пациентов, не получавших ранее МТ.</li> <li>- Препарат голимумаб в комбинации с МТ показан для терапии полиартикулярного ювенильного идиопатического артрита у пациентов с массой тела не менее 40 кг, у которых терапия МТ оказалась неэффективной.</li> <li>- Препарат голимумаб применяют в виде монотерапии или в комбинации с МТ для лечения активного и прогрессирующего псориатического артрита у взрослых пациентов, у которых ответ на терапию БПВП оказался неадекватным.</li> <li>- Препарат голимумаб применяют для лечения тяжелого, активного анкилозирующего спондилита у взрослых пациентов, у которых ответ на стандартную терапию оказался неадекватным. Нерентгенографический аксиальный спондилоартрит</li> <li>- Препарат голимумаб применяют для лечения тяжелого, активного нерентгенографического</li> </ul>	
--	--	--	---	---	--

				аксиального спондилоартрита с объективными признаками воспаления, такими как повышение концентрации СРБ и/или соответствующие изменения, наблюдающиеся при МРТ, у взрослых пациентов, у которых ответ на терапию НПВП казался неадекватным, или при наличии непереносимости НПВП.	
<b>Тоцилизумаб</b>	<b>Селективно связывается и подавляет как растворимые, так и мембранные рецепторы ИЛ6 (sIL-6R и mIL-6R)</b>	- Детям с массой тела $\geq 30$ кг (старше 2-х лет) - в дозе 8 мг/кг/введение внутривенно 1 раз в 2 нед ИЛИ в дозе 162 мг подкожно (старше 1 года) 1 раз в неделю; - Детям с массой тела < 30 кг – в дозе 12 мг/кг/введение внутривенно ИЛИ 162 мг подкожно 1 раз в 2 нед	- Гиперчувствительность к тоцилизумабу, любому компоненту препарата в анамнезе; - активные инфекционные заболевания (в т.ч. туберкулез). - Детский возраст до 2 лет для пациентов с полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом и сЮА . - Детский возраст до 18 лет для пациентов с ревматоидным артритом. - Комбинация с ингибиторами ФНО-альфа или применение в течение 1 месяца после лечения анти-ФНО антителами.	- Активный сЮА у пациентов в возрасте 2 лет и старше как в виде монотерапии. так и в комбинации с МТ. - Ревматоидный артрит со средней или высокой степенью активности у взрослых как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом (МТ) и/или с другими базисными противовоспалительными препаратами (БВП), в том числе для торможения рентгенологически доказанной деструкции суставов. - Активный полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит у пациентов в возрасте 2 лет и старше как в виде монотерапии, так и в комбинации с МТ.	Системный ювенильный идиопатический артрит Внутривенно капельно 1 раз в две недели в дозе: - пациентам с массой тела <30 кг - 12 мг/кг; - пациентам с массой тела >30 кг - 8 мг/кг. Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит - Внутривенно капельно 1 раз в четыре недели в дозе: - пациентам с массой тела <30 кг - 10 мг/кг; - пациентам с массой тела >30 кг - 8 мг/кг.
<b>Канакинумаб</b>	<b>Связывается с человеческим ИЛ6, нейтрализуя таким образом его</b>	- с возраста старше 2-х лет в дозе 4 мг/кг	- Подтвержденная повышенная чувствительность к действующему веществу или другим компонентам	- сЮА в активной фазе у пациентов в возрасте старше 2 лет	- у пациентов с массой тела >7,5 кг составляет 4 мг/кг (с увеличением

	<p><b>биологическое действие, блокируя взаимодействие ИЛ1β с его рецепторами, ИЛ1β-индуцированную активацию генов и продукцию медиаторов воспаления, таких как ИЛ6 и ЦОГ-2.</b></p>	<p>подкожно 1 раз в 4 недели</p>	<p>препарата в анамнезе. (*редакция 06.2019  - Острые тяжелые инфекционные заболевания. (*редакция 06.2019  - Беременность и период грудного вскармливания.  - Возраст менее 2 лет (безопасность и эффективность для пациентов указанной категории изучены недостаточно).</p>	<p>- Криопирин-ассоциированный периодический синдром (CAPS) у взрослых и детей в возрасте 2 лет и старше, включая:  - Семейный холодовой аутовоспалительный синдром (ЕСАЗ)/ семейная холодовая рапивница (ЕСО);  - Синдром Макла-Уэльса (MWS);  - младенческое мультисистемное воспалительное заболевание (NOMID)/хронический младенческий неврологический кожно-артикулярный синдром (CINCA).  - Острый подагрический артрит с целью лечения частых острых приступов подагрического артрита и предупреждения развития новых приступов при неэффективности, непереносимости или при наличии противопоказаний к применению нестероидных противовоспалительных препаратов и/или колхицина и при невозможности проведения терапии повторными курсами ГКС.</p>	<p>дозы до 300 мг) каждые 4 недели подкожно</p>
--	---	----------------------------------	---	--	---

<p><b>Ритуксимаб</b></p>	<p><b>Специфически связывается с трансмембранным антигеном CD20</b></p>	<p>- с возраста старше 15 лет назначается в дозе 375 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела внутривенно 1 раз в неделю в течение 4-х последовательных недель. Курсы лечения проводятся 1 раз в 22-24 недели при сохраняющейся активности заболевания.</p>	<p>- гиперчувствительность к ритуксимабу, любому вспомогательному веществу препарата или к белкам мыши в анамнезе;  - острые инфекционные заболевания;  - выраженный первичный или вторичный иммунодефицит;  - детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);  - беременность;  - период лактации (грудного вскармливания).</p>	<p><b>Неходжкинская лимфома</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Рецидивирующая или химиоустойчивая В-клеточная, CD20-положительная еходжкинская лимфома низкой степени злокачественности или фолликулярная.</li> <li>• Фолликулярная лимфома III-IV стадии в комбинации с химиотерапией у ранее нелеченных пациентов.</li> <li>• Фолликулярная лимфома в качестве поддерживающей терапии после ответа на индукционную терапию.</li> <li>• CD20-положительная диффузная В-крупноклеточная неходжкинская лимфома в комбинации с химиотерапией по схеме CHOP.</li> </ul> <p><b>Хронический лимфолейкоз</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Хронический лимфолейкоз в комбинации с химиотерапией у пациентов, ранее не получавших стандартную терапию.</li> <li>• Рецидивирующий или химиоустойчивый хронический лимфолейкоз в комбинации с химиотерапией.</li> </ul> <p><b>Ревматоидный артрит</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Среднетяжелый и тяжелый ревматоидный артрит (активная форма) у взрослых в комбинации с метотрексатом при непереносимости или</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ревматоидный артрит</li> </ul> <p>Курс лечения препаратом ритуксимаб состоит из двух в/в инфузий по 1000 мг. Рекомендуемая доза препарата ритуксимаб составляет 1000 мг в виде в/в инфузии, вторая в/в инфузия 1000 мг проводится через 2 недели. Необходимость в повторных курсах терапии рекомендуется оценивать через 24 недели после предыдущего курса. Повторное применение проводится в случае наличия остаточной активности заболевания, в ином случае повторное лечение необходимо отложить до возобновления активности заболевания.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера) и микроскопический полиангиит</li> </ul> <p>- У взрослых пациентов с гранулематозом с полиангиитом</p>
--------------------------	---	--	--	--	---

				<p>неадекватном ответе на текущие режимы терапии, включающие один или более ингибиторов фактора некроза опухолей (ФНО-альфа), в том числе для торможения рентгенологически доказанной деструкции суставов.</p> <p><b>Гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера) и микроскопический полиангиит</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Тяжелые формы активного гранулематоза с полиангиитом (гранулематоза Вегенера) и микроскопического полиангиита у взрослых в комбинации с ГКС.</li> <li>• Тяжелые формы активного гранулематоза с полиангиитом (гранулематоза Вегенера) и микроскопического полиангиита у детей старше 2 лет в комбинации с ГКС для индукции ремиссии.</li> </ul> <p>*инструкция на ГРЛС от 10.2020 г.</p> <p><b>Пузырчатка обыкновенная (<i>Pemphigus vulgaris</i>)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Пузырчатка обыкновенная средней или тяжелой степени тяжести.</li> </ul>	<p>(гранулематозом Вегенера) и микроскопическим полиангиитом рекомендуемая доза препарата ритуксимаб в рамках терапии индукции ремиссии составляет 375 мг/м<sup>2</sup> площади поверхности тела в виде в/в инфузии 1 раз в неделю в течение 4 недель (всего 4 инфузии).</p> <p>-Рекомендуемый режим дозирования препарата ритуксимаб в рамках терапии индукции ремиссии у детей старше 2 лет с тяжелыми формами активного гранулематоза с полиангиитом (гранулематоза Вегенера) или микроскопического полиангиита составляет 375 мг/м<sup>2</sup> площади поверхности тела в виде в/в инфузии 1 раз в неделю в течение 4 недель.</p> <p>*инструкция на ГРЛС от 10.2020 г.</p>
<b>Фолиевая кислота</b>	Является коферментом, участвующим в	- в дозе 1-2 мг каждый день ИЛИ	- Повышенная чувствительность к фолиевой кислоте.	- профилактика дефицита фолиевой кислоты, обусловленного приемом прот	- ежедневно в дозе 1 мг/сут, внутрь, после еды.

	<p>различных метаболических процессах. Необходима для нормального созревания мегалобластов и образования нормобластов. Стимулирует эритропоэз, участвует в синтезе аминокислот (в т.ч. метионина, серина), нуклеиновых кислот, пуринов и пиримидинов, в обмене холина.</p>	<p>- в дозе 2,5-5 мг 1 раз в неделю перорально в период приема метотрексата</p>	<p><b>-В12-дефицитная анемия;</b>  <b>-дефицит сахаразы, изомальтазы;</b>  <b>- непереносимость фруктозы;</b>  <b>- глюкозо-галактозная мальабсорбция;</b>  <b>- детский возраст до 3 лет</b></p>	<p>возлептических препаратов (например, фенитоина, примидона, фенобарбитала) или антагонистов фолиевой кислоты (например, хлорамфеникол, котримоксазол, метоктрексат, сульфасалазин);  - лечение мегалобластной анемии, обусловленной дефицитом или повышенной утилизацией фолиевой кислоты (в том числе при беременности, синдроме мальабсорбции);  - профилактика дефицита фолиевой кислоты при хронической гемолитической анемии и у пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии (гемодиализ).</p>	<p>- лечение мегалобластной анемии, обусловленной дефицитом или повышенной утилизацией фолиевой кислоты (в том числе при беременности, синдроме мальабсорбции): 5 мг в сутки в течение 4-х месяцев; доза может быть увеличена до 15 мг в сутки при синдроме мальабсорбции.  - профилактика дефицита фолиевой кислоты, обусловленного приемом противозлептических препаратов (например, фенитоина, примидона, фенобарбитала) или антагонистов фолиевой кислоты (например, хлорамфеникол, котримоксазол, метоктрексат, сульфасалазин): 5 мг в сутки в течение 4-х месяцев; доза может быть увеличена до 15 мг в сутки при синдроме мальабсорбции.  -профилактика дефицита фолиевой кислоты при хронической гемолитической анемии и у пациентов, находящихся на</p>
--	--	---	---	---	--

					заместительной почечной терапии: 5 мг каждые 1-7 дней в зависимости от тяжести основного заболевания.
<b>Иммуноглобулин человека нормальный</b>	Человеческий Ig, восполняя дефицит антител, снижает риск развития инфекций у больных с первичным и вторичным иммунодефицитом.	- в дозе 1-2 г/кг внутривенно	- тяжелые аллергические реакции на введение препаратов крови человека в анамнезе -дефицит IgA на фоне наличия у больного антител против IgA.	<p>1. Заместительная терапия.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Синдромы первичного иммунодефицита: <ul style="list-style-type: none"> <li>- врожденная агаммаглобулинемия и гипогаммаглобулинемия - неклассифицируемый переменный иммунодефицит,</li> <li>- тяжелые комбинированные иммунодефициты,</li> <li>- синдром Вискотта-Олдрича</li> </ul> </li> <li>• Миеломная болезнь или хронический лимфоидный лейкоз с тяжелой вторичной гипогаммаглобулинемией, и рецидивирующими инфекциями.</li> <li>• Дети с врожденной ВИЧ-инфекцией с рецидивирующими инфекциями.</li> </ul> <p>2. Иммуномодулирующая терапия:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) у взрослых и детей с высоким риском кровотечения или перед хирургическим вмешательством для коррективы количества тромбоцитов</li> </ul>	<p>Заместительная, терапия при первичных иммунодефицитах: рекомендуемая начальная доза составляет 0,4 — 0,8 г/кг массы тела в зависимости от обстоятельств (например, при острой инфекции) с последующим введением 0,2 г/кг массы тела каждые 3 недели. Доза, необходимая для достижения: уровня 6,0 г/л, составляет от 0,2 до 0,8 г/кг массы тела в месяц. Интервал между введениями при достижении стабильного уровня составляет от 2 до 4 недель.</p> <p>-Заместительная терапия при миеломной болезни или хроническом лимфоидном лейкозе с тяжелой ,вторичной гипогаммаглобулинемией и рецидивирующими инфекциями: у детей с врожденной ВИЧ-инфекцией и</p>

				<ul style="list-style-type: none"> <li>- Синдром Гийена-Барре.</li> <li>- Болезнь Kawasaki.</li> <li>- Пересадка костного мозга.</li> </ul>	<p>рецидивирующими инфекциями: рекомендуемая доза составляет 0,2 — 0,4 г/кг массы тела каждые, 3-4 недели.</p> <p>-Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП): при лечении острых эпизодов 0,8 — 1,0 г/кг массы тела в первый день, с повторным введением, в случае необходимости, на третий день, или 0,4 г/кг массы тела в день в течение 2-5 дней. Лечение можно повторить в случае повторного эпизода.</p> <p>- Синдром Гийена-Барре: 0,4 г/кг массы тела в день, в течение 3-7 дней.</p> <p>- Болезнь Kawasaki: 1,6 — 2,0 г/кг/массы тела вводят, в равных дозах в течение 2-5 дней или однократно в дозе 2,0 г/кг/массы тела.</p> <p>- Пересадка костного мозга: Рекомендуемая начальная доза составляет 0,5 г/кг/массы тела в неделю. Лечение продолжают в течение 3 месяцев после трансплантации.</p>
--	--	--	--	---	--



<p><b>#Ко-тримоксазол</b></p>	<p>Оказывает бактериостатическое действие, которое связано с ингибированием процесса утилизации ПАБК и нарушением синтеза дигидрофолиевой кислоты в бактериальных клетках. Триметоприм ингибирует фермент, который участвует в метаболизме фолиевой кислоты, превращая дигидрофолат в тетрагидрофолат.</p>	<p>- в дозе 5 мг/кг по триметоприму перорально 3 раза в неделю или ежедневно</p>	<p>- Поражение паренхимы печени; выраженные нарушения функции почек при отсутствии возможности контроля концентрации сульфаметоксазола и триметоприма в плазме крови;          - Почечная недостаточность тяжелой степени (КК&lt;15 мл/мин);          - Перитонеальный диализ;          - Тяжелые заболевания крови (апластическая анемия, В<sub>12</sub>-дефицитная анемия, агранулоцитоз, лейкопения, мегалобластная анемия, анемия, связанная с дефицитом фолиевой кислоты); - гипербилирубинемия у детей;          - дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы;          -беременность; период лактации (грудного вскармливания);          - детский возраст до 2 месяцев или до 6 недель (рожденных от матерей с ВИЧ-инфекцией) для суспензии и в/в инфузии;          - детский возраст до 3 лет (за исключением лечения или профилактики пневмонии. Вызванной <i>Pneumocystis jirovercii</i>);          - одновременное применение с дофетилидом, паклитакселом, амиодароном;</p>	<p>- Инфекции дыхательных путей и ЛОР-органов: обострение хронического бронхита, средний отит у детей. - Лечение и профилактика (первичная и вторичная) пневмонии, вызванной <i>Pneumocystis jirovercii</i>, у взрослых и детей, в том числе при выраженном иммунодефиците.          -Инфекции мочеполового тракта: инфекции мочевыводящих путей, мягкий шанкр.          -Инфекции ЖКТ : брюшной тиф и паратиф, шигеллезы (вызванные чувствительными штаммами <i>Shigella flexneri</i> и <i>Shigella sonnei</i>, если показана антибактериальная терапия), диарея путешественников, вызванная энтеропатогенными штаммами <i>Escherichia coli</i>, холера (в дополнение к восполнению жидкости и электролитов).          - Другие инфекции: инфекции, вызванные целым рядом микроорганизмов (возможно сочетание с другими антибиотиками), например, бруцеллез, острый и хронический остеомиелит, нокардиоз, актиномикоз, токсоплазмоз и южноамериканский бластомироз.</p>	<p>Лечение пневмонии, вызванной <i>Pneumocystis jirovercii</i>, у взрослых и детей:          - Рекомендованная доза для лиц с подтвержденной инфекцией составляет 90-120 мг триметоприма-сульфаметоксазола/мг массы тела/сутки в разделенных дозах, применяемых каждые 6 часов в течение 14 дней.           Профилактика пневмонии, вызванной <i>Pneumocystis jirovercii</i>:          - Взрослые и подростки (старше 12 лет): 960 мг сульфаметоксазола+триметоприма 1 раз в сутки в течение 7 дней. В случае плохой переносимости препарата можно рассмотреть снижение суточной дозы до 480 мг.          - Дети от 3 до 12 лет: 900 мг ко-тримоксазола/м<sup>2</sup> поверхности тела в сутки в 2 равных разделенных дозах каждые 12 часов в течение 3 дней подряд каждую неделю.</p>
-------------------------------	--	--	---	--	--

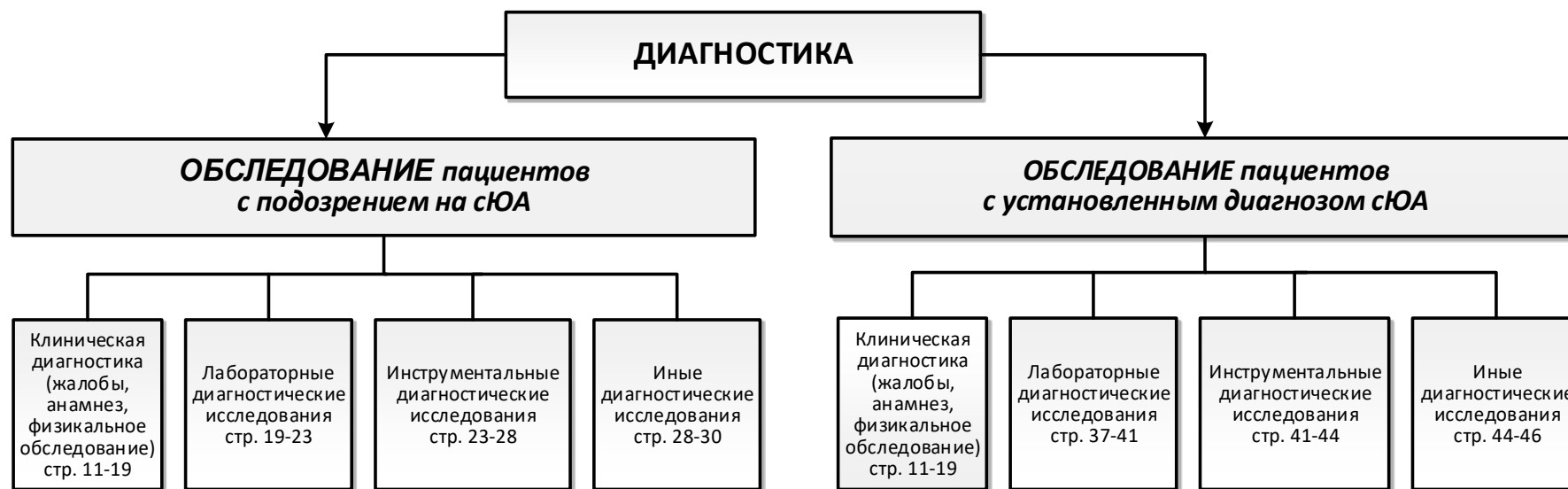
			- повышенная чувствительность к сульфаниламидам и триметоприму.		
--	--	--	---	--	--

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

Схема 1



Схема 2



### Схема 3

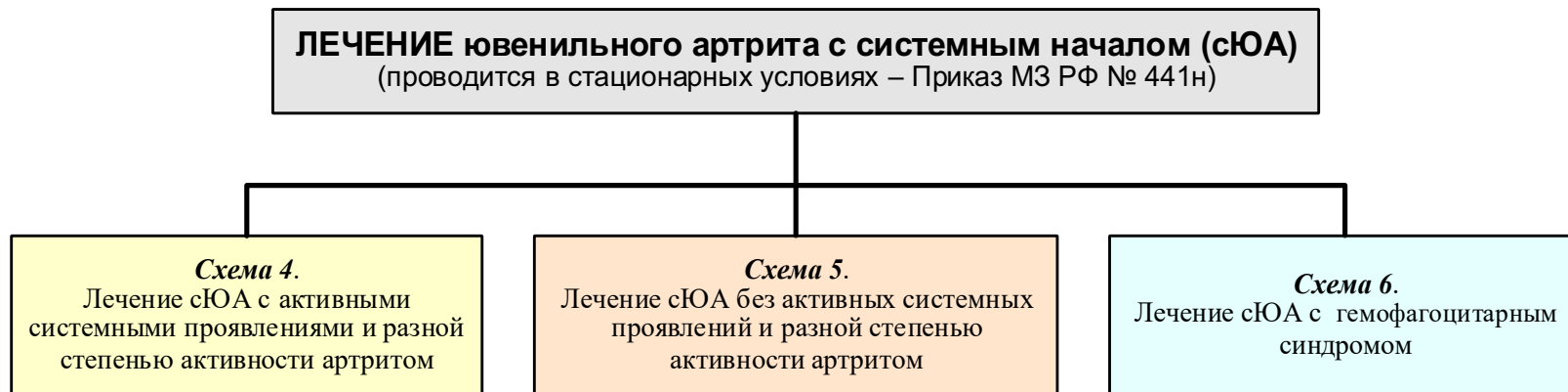
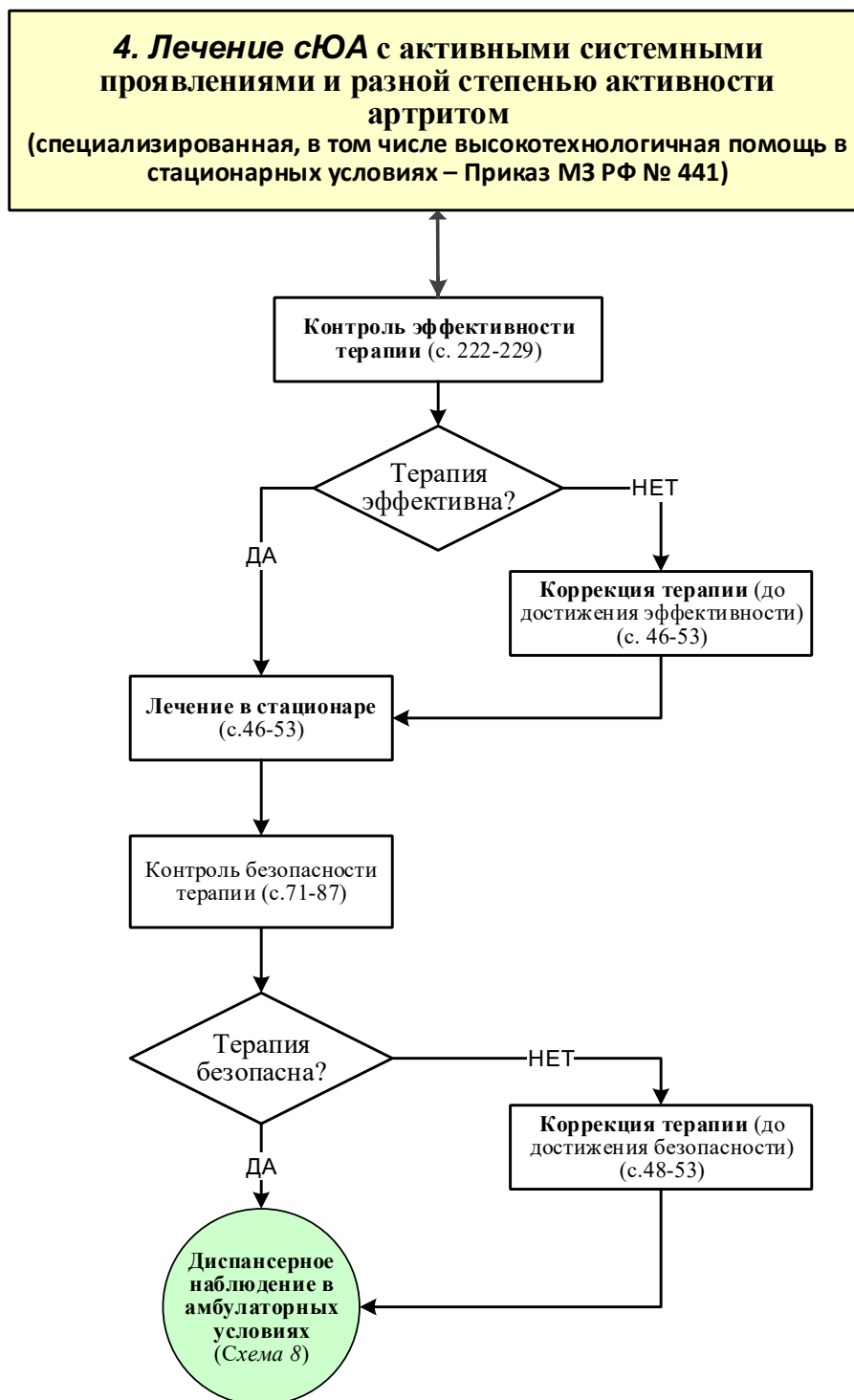
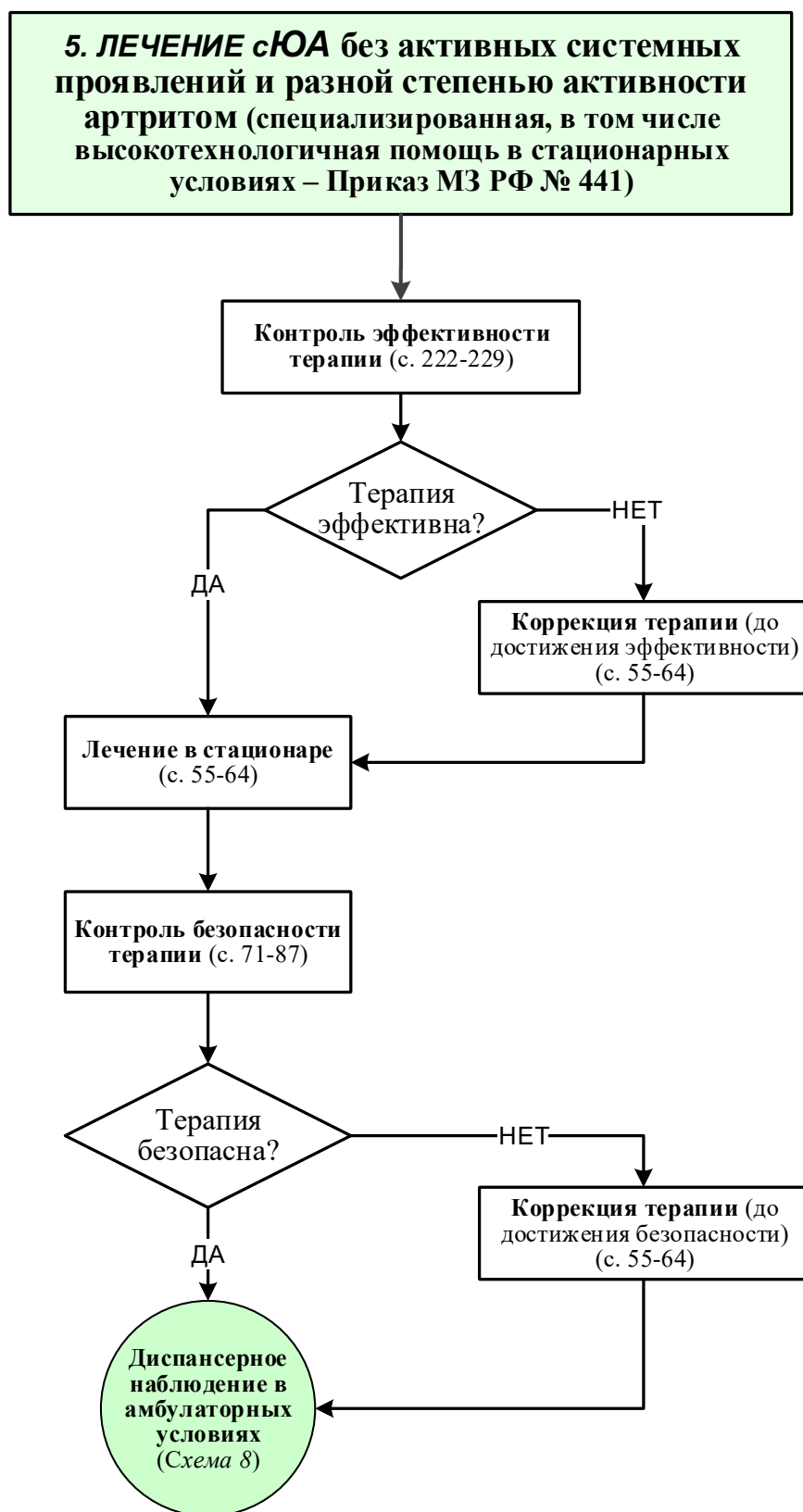


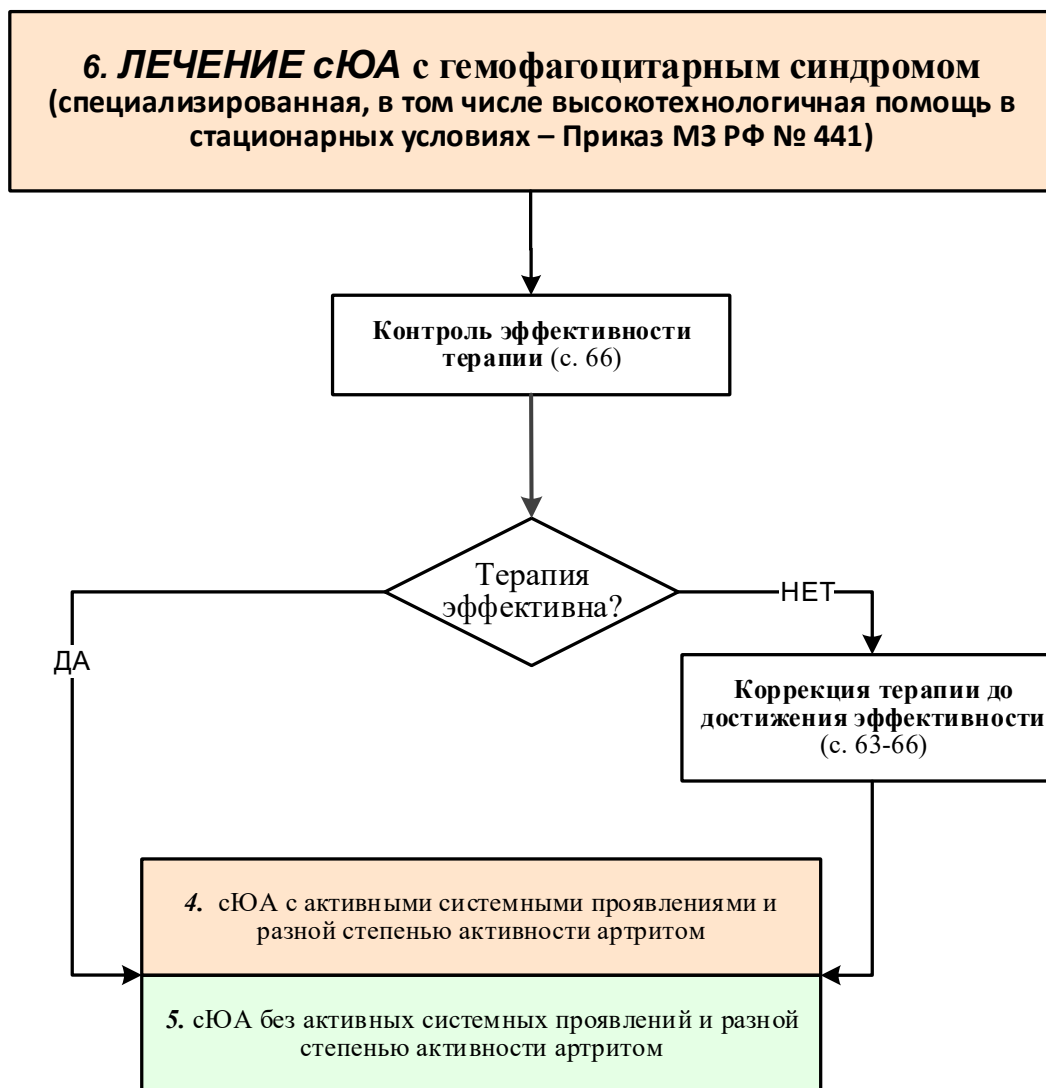
Схема 4



## Схема 5



## Схема 6

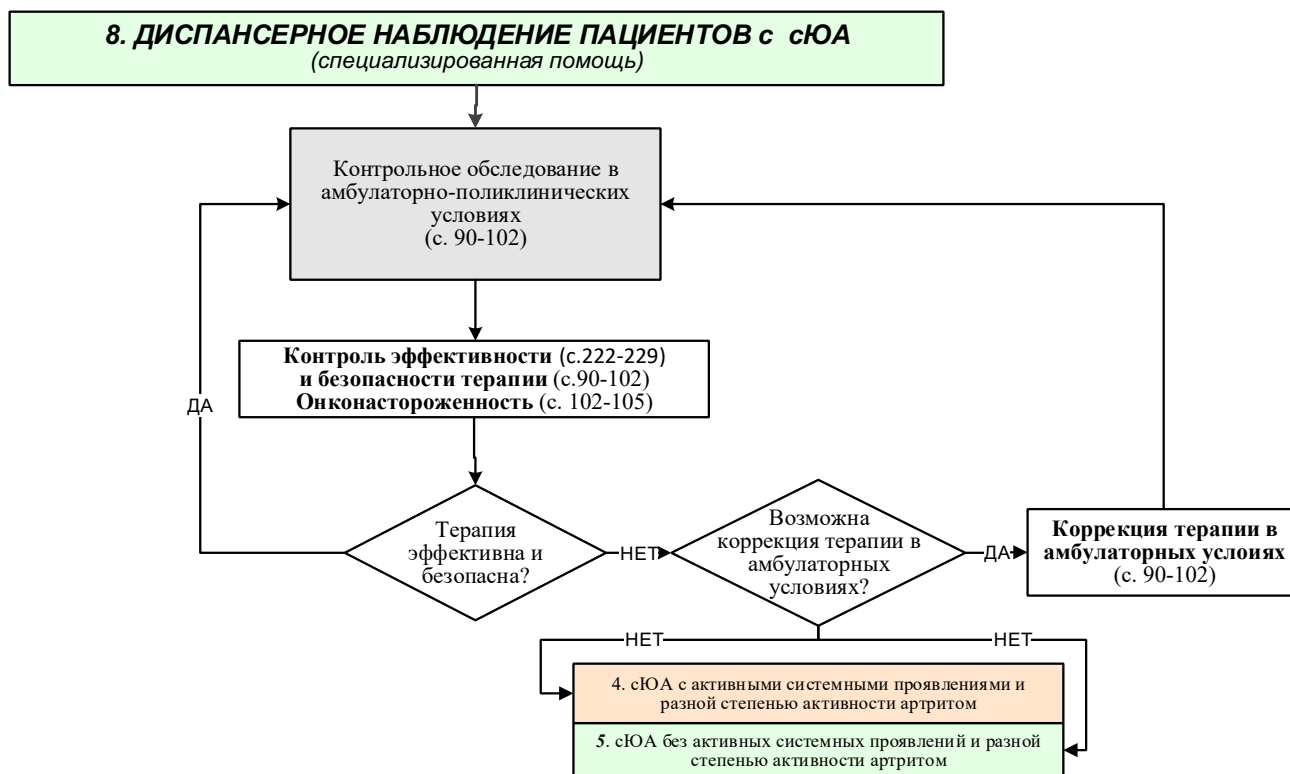




## Схема 7



## Схема 8



## **Приложение В. Информация для пациента**

### **1. Что такое идиопатический артрит?**

#### **Что это?**

Системный ювенильный идиопатический артрит (синоним – системный ювенильный артрит) является хроническим заболеванием, которое характеризуется стойким воспалением суставов. Типичными признаками воспаления суставов являются боль, припухлость и ограничение движений. «Идиопатический» означает, что мы не знаем причину заболевания, а «ювенильный» в данном случае означает, что начало симптомов обычно происходит до 16-летнего возраста.

#### **Что означает «хроническое заболевание»?**

О заболевании говорят, что оно хроническое, когда соответствующее лечение не во всех случаях приводит к излечению, но позволяет уменьшить симптомы и улучшить лабораторные показатели. Также это означает, что после того, как диагноз установлен, невозможно предвидеть, как долго ребенок будет болеть.

#### **Какова его частота?**

сЮА – относительно редкое заболевание, которое поражает приблизительно 1-2 детей из каждых 1 000.

#### **Каковы причины заболевания?**

Наша иммунная система защищает нас от инфекций, вызванных различными микроорганизмами, такими как вирусы или бактерии. Она способна отличать, то что является потенциально чужеродным и вредным и подлежит уничтожению, от того, что является частью нашего организма. Предполагают, что сЮА является ненормальной реакцией нашей иммунной системы, которая частично теряет способность отличать «чужеродные» клетки от «своих» атакует собственные части тела, что приводит к воспалению, в частности, суставной выстилки. По этой причине такие заболевания, как сЮА, называют также «аутоиммунными». Это означает, что иммунная система реагирует «против собственного организма». Однако точная информация о механизмах, являющихся причиной сЮА, так же, как и большинства хронических воспалительных заболеваний человека, отсутствует.

#### **Это наследственное заболевание?**

сЮА – это не наследственное заболевание, поскольку оно не может передаваться непосредственно от родителей к их детям. Тем не менее, имеется ряд генетических факторов, по большей части еще не выявленных, которые формируют предрасположенность к болезни. В научном мире достигнуто единство мнений относительно того, что это заболевание является результатом сочетания генетической предрасположенности и воздействия факторов окружающей среды (включая возбудителей инфекций). Но даже в том случае, когда может

иметь место генетическая предрасположенность, два ребенка в одной семье заболевают этой болезнью очень редко.

### **На основании чего диагностируется это заболевание?**

Диагноз сЮА основывается на присутствии и персистенции артрита, при этом проводится тщательное исключение какого-либо другого заболевания посредством изучения анамнеза болезни, результатов осмотра больного и лабораторных тестов. Диагноз сЮА ставят, если заболевание начинается в возрасте до 16 лет, симптомы длятся более 6 недель и все другие заболевания, вызывающие артрит, исключаются. Этот 6-ти недельный период обусловлен необходимостью исключить другие формы переходящего артрита, которые могут быть результатом различных инфекций. Термин сЮА включает все формы персистирующего артрита неизвестного происхождения, которые начинаются в детском возрасте. сЮА охватывает различные уже идентифицированные (см. ниже) формы артрита. Следовательно, диагноз сЮА основывается на наличии и персистенции артрита при тщательном исключении любого другого заболевания посредством изучения анамнеза болезни, результатов осмотра больного и лабораторных тестов.

### **Что происходит с суставами?**

Синовиальная оболочка – это тонкая внутренняя оболочка суставной капсулы, которая при артрите становится гораздо толще и заполняется клетками воспалительного инфильтрата, а ее ткань воспаляется. При этом внутри сустава повышается выработка синовиальной жидкости. Это вызывает отек, боль и ограничение движений. Характерным проявлением воспаления сустава является его скованность, которая наблюдается после продолжительных периодов отдыха. Это особенно заметно в утреннее время (утренняя скованность).

Часто ребенок старается уменьшить боль, придавая суставу полусогнутое положение. Это положение называется «анталгическим». Этот термин подчеркивает, что оно направлено на уменьшение боли. В случае если это неправильное положение сохраняется в течение длительного времени (обычно более 1 месяца), это приводит к укорочению (контрактура) мышц и сухожилий и развитию нарушения сгибания (разгибания). В случае ненадлежащего лечения воспаление сустава может привести к его повреждению. Это происходит под действием двух основных механизмов: вследствие сильного утолщения синовиальной оболочки (с формированием, так называемого, синовиального паннуса) и высвобождения различных веществ, которые провоцируют утрату суставом хрящевой и костной ткани. При рентгенологическом обследовании при этом имеют видны отверстия в кости. Это называется эрозией кости. Продолжительное пребывание в анталгическом положении вызывает мышечную атрофию, натяжение или сокращение мышц и мягких тканей, что приводит к нарушению сгибания.

## **2. Различные виды ЮИА**

### **2.1. Существуют ли различные формы болезни?**

Существует несколько форм ЮИА. Они различаются в основном количеством пораженных суставов (олигоартикулярный или полиартикулярный ЮИА), а также наличием дополнительных симптомов, таких как повышение температуры, сыпь и другие (см. следующие параграфы). Диагностика различных форм осуществляется путем наблюдения за симптомами в течение первых 6 месяцев болезни. Поэтому их также часто называют «формами начала болезни».

#### **2.1.1 Системный ЮИА (сЮА)**

«Системный» означает, что помимо суставов артрит может поражать различные внутренние органы. сЮА характеризуется наличием повышения температуры, сыпи и интенсивного воспаления разных органов. Эти явления могут появиться до развития артрита или на фоне артрита. Имеются длительные периоды интенсивного жара и сыпи, которая появляется в основном при максимальных подъемах температуры тела. Другие симптомы могут включать мышечные боли, увеличение печени, селезенки или лимфатических узлов и воспаление оболочки сердца (перикардит) либо легких (плеврит). Артрит, как правило, характеризующийся поражением 5 и более суставов, может возникнуть в начале болезни или появиться в дальнейшем. Этому заболеванию могут быть подвержены мальчики и девочки разного возраста, но особенно часто он встречается у детей раннего возраста и дошкольников. У половины пациентов имеются ограниченные периоды повышенной температуры и симптомов артрита. У таких пациентов, как правило, долгосрочный прогноз более благоприятный. У другой половины пациентов жар часто имеет тенденцию ослабевать, в то время как артрит нарастает и иногда с трудом поддается лечению. У меньшей части таких пациентов повышенная температура держится наряду с симптомами артрита. сЮА составляет менее 10% от всех случаев ЮИА. Он характерен для детского возраста и редко наблюдается у взрослых.

### **2.2 Отличается ли это заболевание у детей от заболевания у взрослых?**

Системный артрит характерен для детей, а у взрослых он наблюдается редко.

## **3. Диагностика и лечение**

### **Какие необходимы лабораторные анализы?**

В момент постановки диагноза для более точного определения варианта ЮИА и для выявления пациентов с риском развития специфических осложнений, таких как хронический иридоциклит, проводят лабораторные исследования в сочетании с обследованием суставов и обследованием офтальмологом. Анализ на ревматоидный фактор (РФ) представляет собой

лабораторный тест, выявляющий аутоантитело. Положительный результат анализа и наличие высоких концентраций РФ указывает на подтип ЮИА.

Проводятся также и другие исследования. Определяются скорость оседания эритроцитов (СОЭ), и уровень С-реактивного белка (СРБ), которые определяют выраженность воспаления в целом. Однако диагноз, а также назначение лечения в гораздо большей степени основываются на клинических проявлениях, чем на лабораторных показателях. В зависимости от применяемого лечения, пациенты могут нуждаться в периодических исследованиях (таких как клинический анализ крови, показатели функции печени, анализ мочи), позволяющих выявлять побочные реакции и определять степень возможной токсичности лекарственных средств, которая может быть бессимптомной. Воспаление в суставе оценивается в основном путем клинического осмотра, иногда с применением методов визуализации, таких как УЗИ. Периодическое рентгеновское обследование или магнитно-резонансная томография (МРТ) позволяют оценить состояние костной ткани и рост костей, что может явиться основанием для коррекции лечения.

### **Как мы можем это лечить?**

Какой-либо специфической терапии ЮИА не существует. Целью лечения является купирование боли, утомляемости и скованности, предотвращение разрушения суставов и костей, минимизация деформаций и улучшение подвижности суставов с сохранением роста и развития ребенка. За последние десять лет были достигнуты значительные успехи в лечении ЮИА с применением лекарственных средств, известных как биологические препараты. Однако у некоторых детей имеется «резистентность к лечению». Это означает, что, несмотря на лечение, активность болезни не снижается, и воспаление суставов не проходит. Существуют некоторые общие принципы планирования лечения, однако терапия должна быть индивидуальной для каждого ребенка. Очень важно участие родителей в принятии решений по лечению.

Лечение основывается, как правило, на применении препаратов, которые подавляют системное и/или суставное воспаление, и на реабилитационных процедурах, которые позволяют сохранить функцию суставов и способствуют предотвращению развития деформаций. Лечение является комплексным и требует сотрудничества ряда специалистов (детского ревматолога, хирурга-ортопеда, физиотерапевта, офтальмолога).

### **Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)**

НПВП традиционно остаются основным средством лечения всех форм ЮИА и других детских ревматических заболеваний. Это средства для симптоматического противовоспалительного и антипиретического (понижающего температуру) лечения; «симптоматическое» значит, что они не способны вызвать ремиссию заболевания, а лишь купируют симптомы, связанные с

воспалением. Наиболее часто применяются диклофенак, нимесулид и мелоксикам, напроксен и ибупрофен, ацетилсалициловая кислота. НПВП обычно хорошо переносятся детьми: дискомфорт в области желудка, являющийся наиболее частым побочным эффектом у взрослых, у детей встречается реже. Иногда один НПВП может быть эффективен в том случае, когда другой недостаточно эффективен. Комбинирование различных НПВП не показано. Оптимальное воздействие на воспаление суставов отмечается через несколько недель после начала лечения.

### **Внутрисуставные инъекции глюкокортикостероидов (ГКС)**

Внутрисуставные инъекции используются в случае, когда имеется один или несколько суставов с выраженным воспалением, которое значительно ограничивает нормальное движение сустава и/или сопровождается сильной болью в суставе. В сустав вводят ГКС пролонгированного (длительного) действия. В Российской Федерации предпочтение отдается бетаметазону – препарату, который действует длительное время (часто на протяжении многих месяцев). Его всасывание в системный кровоток является минимальным. Этот препарат применяется только как дополнительное средство для лечения сЮА. Этот препарат можно использовать много раз для лечения одного и того же сустава. Внутрисуставная инъекция может выполняться под местной анестезией или под общим наркозом (обычно в младшем возрасте), в зависимости от возраста ребенка, типа сустава и количества суставов, в которые выполняются инъекции. Как правило, рекомендуется проводить не более 3-4 инъекций в год в один и тот же сустав.

### **Препараты второй линии**

Препараты второй линии показаны детям, у которых полиартрит прогрессирует, несмотря на адекватное лечение при помощи НПВП и инъекций ГКС. Препараты второй линии в основном добавляются к предшествующему лечению НПВП, которое при этом обычно продолжается. Эффект большинства препаратов второй линии становится полностью очевидным только спустя несколько недель или месяцев лечения.

### **Метотрексат**

Вне всяких сомнений, среди препаратов второй линии, применяемых для лечения детей с ЮИА, во всем мире предпочтение отдается метотрексату. В нескольких исследованиях была доказана его эффективность, а также изучен его профиль безопасности на протяжении нескольких лет применения. В медицинской литературе в настоящее время определена максимальная эффективная доза –  $15 \text{ мг/м}^2$  площади поверхности тела). Она вводится либо перорально, либо парентеральным путем (обычно путем подкожных инъекций). При сЮА метотрексат недостаточно эффективен в отношении системных проявлений. Метотрексат применяется у детей с активным артритом в сочетании с другими препаратами, в том числе

генно-инженерными биологическими препаратами. Метотрексат, как правило, хорошо переносится детьми. Наиболее распространенными побочными явлениями считаются непереносимость со стороны желудка и повышение уровня печеночной трансаминазы в крови. Поскольку препарат обладает потенциальной токсичностью, во время лечения необходимо периодически контролировать лабораторные показатели. В настоящее время метотрексат зарегистрирован для применения при ЮИА во многих странах по всему миру. Рекомендуется также комбинированная терапия метотрексатом с фолиевой или фолиновой кислотой – витамином, который снижает риск развития побочных эффектов, особенно со стороны функции печени.

### **Глюкокортикостероиды**

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

### **Биологические препараты**

В течение последних нескольких лет открылись новые перспективы применения препаратов, известных как биологические препараты. Врачи используют этот термин для обозначения производимых с помощью биологической инженерии лекарственных средств, действие которых, в отличие от метотрексата или других иммунодепрессантов, направлено, в первую очередь, против специфических молекул (фактора некроза опухоли (ФНО), интерлейкина 1, интерлейкина 6 или молекулы, стимулирующей Т-лимфоциты). Было показано, что биологические препараты являются мощными средствами для блокирования воспалительного процесса, характерного для ЮИА. В настоящее время имеется целый ряд биологических препаратов, и почти все они одобрены для применения при ЮИА (см. педиатрическое законодательство ниже).

### **Ингибиторы интерлейкина 1 (канакинумаб) и интерлейкина 6 (тоцилизумаб)**

Эти препараты особенно хороши для лечения сЮА. Обычно лечение сЮА начинается с ГКС. Несмотря на эффективность, лечение ГКС сопровождается побочными эффектами, среди которых особенно выделяется воздействие на рост. Поэтому если ГКС не в состоянии снизить активность заболевания в течение короткого периода времени (обычно несколько месяцев), врачи добавляют ингибиторы (блокаторы) интерлейкина-1 (анакинра или канакинумаб) или

интерлейкина-6 (тоцилизумаб) для лечения как системных манифестаций (повышение температуры), так и артрита. В Российской Федерации в настоящее время для лечения сЮА зарегистрированы тоцилизумаб и канакинумаб с возраста 2 года. У детей с сЮА внесуставные проявления крайне редко проходят спонтанно, значительно чаще на фоне лечения тоцилизумабом или канакинумабом, а артрит сохраняется. В этих случаях метотрексат может применяться отдельно или в комбинации с ингибиторами ФНО-альфа.

### **Ингибиторы ФНО-альфа**

Ингибиторы ФНО-альфа являются препаратами, которые селективно блокируют ФНО – важный медиатор воспалительного процесса. Они используются отдельно или в сочетании с метотрексатом и эффективны у большинства пациентов с активным артритом. Их эффект достигается достаточно быстро, и в настоящее время показано, что им присущ хороший уровень безопасности, по крайней мере в течение нескольких лет лечения. Однако для установления потенциальных долгосрочных побочных эффектов необходимо более длительное наблюдение. Блокаторы ФНО-альфа наиболее широко используются для лечения ЮИА. Существует несколько видов блокаторов ФНО-альфа, которые в значительной степени различаются по способу и частоте введения. Например, этанерцепт вводят подкожно дважды или один раз в неделю, адалимумаб – подкожно раз в 2 недели, а инфликсимаб – один раз в месяц в виде внутривенной инфузии. Другие препараты этого класса все еще проходят клинические исследования (например, голимумаб и цертолизумаб пегол) для применения у детей. Имеются также препараты, проходящие клинические испытания в исследованиях с участием взрослых пациентов, которые в будущем могут стать доступными для детей. При сЮА блокаторы ФНО-альфа имеют ограниченные показания. сЮА с активными внесуставными проявлениями, как правило, лечат при помощи других биопрепаратов, например, блокатора ИЛ1 (канакинумаб) или ИЛ6 (тоцилизумаб). Блокаторы ФНО-альфа применяют по отдельности или в комбинации с метотрексатом. Как и остальные препараты второй линии, они должны применяться под строгим медицинским контролем.

### **Другие дополнительные способы лечения**

#### **Реабилитация**

Реабилитация является важным компонентом лечения. Она включает соответствующие упражнения, а также, при наличии показаний, использование суставных шин для удержания суставов в удобной позе, чтобы предотвратить боль, скованность, мышечные контрактуры и деформации суставов. Реабилитация должна начинаться на ранней стадии и проводиться рутинно для улучшения или сохранения состояния суставов и мышц.

#### **Ортопедическая хирургия**



Основными показаниями для ортопедической хирургии является необходимость эндопротезирования сустава (в основном, применяется эндопротезирование тазобедренного или коленного сустава в случае его разрушения) и хирургическое высвобождение мягких тканей при стойких контрактурах.

### **Как насчет нетрадиционных методов лечения / дополнительной терапии?**

Есть много дополнительных и альтернативных методов лечения, и это может ввести в заблуждение пациентов и их семьи. Подумайте хорошенько о рисках и преимуществах применения такой терапии, поскольку ее эффективность не доказана и может обходиться дорого как в плане времени, нагрузки на ребенка, так и в денежном выражении. Если вы хотите разобраться в возможностях дополнительных и альтернативных методов лечения, пожалуйста, обсудите эти варианты со своим детским ревматологом. Некоторые методы лечения способны взаимодействовать с обычными лекарствами. Большинство врачей не будут против альтернативных методов лечения при условии, что вы будете следовать рекомендациям врача. Очень важно не прекращать прием лекарств, прописанных врачом. Когда лекарства, такие как ГКС, необходимы, чтобы держать болезнь под контролем, то прекращение их приема может оказаться очень опасным, если заболевание по-прежнему находится в активной фазе. Пожалуйста, обсудите вопросы, которые вас беспокоят в отношении назначенного препарата, с врачом вашего ребенка.

### **Когда необходимо начинать лечение?**

В настоящее время существуют международные и национальные рекомендации, которые помогут врачам и семьям выбрать лечение. Американской коллегией ревматологов (ACR, см. [www.rheumatology.org](http://www.rheumatology.org)) недавно выпущены Международные рекомендации, и еще одни рекомендации в настоящее время находятся на стадии подготовки Европейским обществом детских ревматологов (PRES, см. [www.pres.org.uk](http://www.pres.org.uk)).

Как обстоят дела с законодательством относительно применения для детей будущих перспективных методов лечения по утвержденным и неутвержденным показаниям?

15 лет назад все препараты, используемые для лечения ЮИА и многих других детских заболеваний, не были должным образом изучены для применения у детей. Это означает, что врачи назначали лекарства, основываясь на личном опыте или на исследованиях, проведенных с участием взрослых пациентов. В самом деле, в прошлом проведение клинических испытаний в педиатрической ревматологии было затруднено, в основном из-за отсутствия финансирования исследований с участием детей и недостаточной заинтересованности со стороны фармацевтических компаний ввиду того, что педиатрический рынок невелик и затраты на исследования не окупаются. Ситуация резко изменилась несколько лет назад. Это было связано с принятием в США Закона об улучшении фармакотерапии в педиатрии и

специфического законодательства для разработки лекарств для детей (Педиатрический регламент) в Европейском Союзе (ЕС). Эти инициативы, по сути, вынуждают фармацевтические компании проводить исследования лекарств также и с участием детей. Инициативы США и ЕС, наряду с наличием 2 крупных сетей: Организации по проведению международных исследований в области педиатрической ревматологии (PRINTO – [www.printo.it](http://www.printo.it)), которая объединяет более 50 стран по всему миру, и Совместной исследовательской группы по педиатрической ревматологии (PRCSG – [www.prcsg.org](http://www.prcsg.org)), базирующейся в Северной Америке, – оказали очень положительное влияние на развитие педиатрической ревматологии, в частности, на разработку новых методов лечения для детей с ЮИА. Российская Федерация является активным участником практически всех клинических исследований биологических препаратов у детей. Иногда проведение исследований требует применения плацебо (таблетки или инфузии без активного вещества), чтобы убедиться, что исследуемый препарат приносит больше пользы, чем вреда. Благодаря этому важному исследованию, на сегодняшний день зарегистрированы некоторые препараты, в частности для лечения ЮИА. Это означает, что регулирующие органы, такие как Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA), Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) и несколько национальных органов, пересмотрели научную информацию, поступающую в результате клинических испытаний, и позволили фармацевтическим компаниям заявить на этикетке препарата, что он является эффективным и безопасным для детей. Список лекарств, специально одобренных для лечения ЮИА, включает метотрексат, этанерцепт, адалимумаб, абатасепт, тоцилизумаб и канакинумаб. В настоящее время исследуются некоторые другие препараты для детей, так что вашему ребенку его врач может предложить участвовать в таких исследованиях. Есть другие препараты, которые формально не одобрены для применения при ЮИА, например, некоторые нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), азатиоприн, циклоспорин, анакинра, инфликсимаб, голимумаб и цертолизумаб. Эти препараты могут применяться даже без утвержденного показания (так называемое применение по незарегистрированным показаниям), и ваш врач может предложить их применение, особенно если нет других доступных видов лечения.

### **Каковы основные побочные эффекты лечения?**

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

хорошо переносится. Нередки желудочно-кишечные побочные эффекты, такие как тошнота и рвота. Для контроля потенциальной токсичности важно проверять уровень ферментов печени, делая обычные анализы крови. Наиболее частым лабораторным изменением является повышение активности ферментов печени, которое нормализуется при отмене или снижении дозы метотрексата. Применение фолиновой или фолиевой кислоты позволяет снизить частоту гепатотоксичности. Реакции гиперчувствительности на метотрексат встречаются редко. Длительное применение ГКС в высоких дозах сопровождается рядом важных побочных эффектов. Они включают задержку роста и остеопороз. Высокие дозы ГКС вызывают заметное повышение аппетита, что в свою очередь может привести к ожирению. Поэтому важно поощрять детей есть пищу, которая может удовлетворить их аппетит без увеличения потребления калорий. Биологические препараты, как правило, хорошо переносятся, по крайней мере, в первые годы лечения. Пациентов необходимо тщательно контролировать на предмет возможного возникновения инфекций или других нежелательных явлений. Тем не менее, важно понимать, что опыт применения лекарственных средств, используемых для лечения ЮИА, ограничен количественно (только несколько сотен детей приняли участие в клинических испытаниях) и по времени (биологические препараты стали доступны только с 2000 года). По этим причинам в настоящее время существует несколько реестров ЮИА для контроля за лечением детей биологическими препаратами на национальном (например, в Германии, Великобритании, США и др.) и международном уровне (например, Pharmachild, который является проектом, осуществляемым Организацией по проведению международных исследований в области педиатрической ревматологии (PRINTO) и Европейским обществом детских ревматологов (PRES)), целью которых является тщательный мониторинг детей с ЮИА и определение возможного возникновения явлений, связанных с безопасностью в долгосрочной перспективе (через несколько лет после применения лекарственных средств). В Российской Федерации также ведется Регистр детей с системным ЮИА, целью которого, является мониторинг особенностей клинической картины заболевания, качества оказания медицинской помощи, эффективности и безопасности противоревматических препаратов, в том числе биологических.

### **Как долго необходимо продолжать лечение?**

Лечение должно продолжаться до тех пор, пока имеется болезнь. Продолжительность заболевания непредсказуема; в большинстве случаев ЮИА после лечения в течение от нескольких до многих лет наступает спонтанная ремиссия. Течение ЮИА часто характеризуется периодическими ремиссиями и обострениями, которые требуют серьезных изменений в лечении. Вопрос о полной отмене терапии рассматривается только после того, как артрит не проявляет себя на протяжении длительного времени (2 года и более). Однако

четкая информация о возможности рецидива заболевания после прекращения применения лекарства отсутствует. Врачи обычно осуществляют наблюдение за состоянием детей, больных ЮИА, пока они не станут взрослыми, даже если артрит затихает.

#### **Каков долгосрочный прогноз артрита?**

При сЮА прогноз различный. Около половины пациентов имеют незначительные признаки артрита, и заболевание характеризуется, в основном, периодическими обострениями; окончательный прогноз зачастую хороший, и заболевание нередко переходит в форму, как правило, лекарственной ремиссии. У другой половины заболевание характеризуется персистирующим артритом, тогда как системные симптомы имеют тенденцию с годами угасать; у этой группы пациентов может развиваться тяжелая деструкция суставов. У единичных пациентов этой группы системные симптомы сохраняются наряду с поражением суставов; эти пациенты имеют наихудший прогноз, у них может развиваться амилоидоз – серьезное осложнение, требующее назначения иммуносупрессивной терапии. Прогресс в области целевой биологической терапии с применением блокаторов интерлейкина-6 (тоцилизумаб) и интерлейкина-1 (анакинра и канакинумаб), вероятно, значительно улучшит долгосрочный прогноз. В настоящее время для больных на ранней стадии заболевания не имеется доступных достоверных клинических и лабораторных характеристик, и врачи не могут предсказать, у кого из пациентов будет более неблагоприятный прогноз. Такие прогностические индикаторы могли бы представлять значительный клинический интерес, поскольку они позволили бы выделить тех пациентов, которым необходимо назначить более агрессивное лечение с самого начала заболевания. В стадии изучения находится еще ряд лабораторных маркеров, которые, как ожидается, смогут помочь определить время, когда следует прекращать лечение метотрексатом или биологическими препаратами.

#### **4. Повседневная жизнь**

##### **Может ли диета повлиять на течение болезни?**

Никаких доказательств того, что диета может влиять на болезнь, не существует. В целом, ребенок должен соблюдать сбалансированную, нормальную для своего возраста диету. Пациентам, принимающим ГКС, нужно избегать переизбытка, так как эти препараты повышают аппетит. Кроме того, следует избегать пищи с высоким содержанием калорий и натрия во время лечения ГКС, даже если их доза небольшая.

##### **Может ли климат повлиять на течение болезни?**

Доказательства того, что климат может повлиять на проявления болезни, отсутствуют. Тем не менее, смена климата, особенно выраженная инсоляция, острые респираторные, кишечные и другие инфекции, которыми дети часто болеют в жарком климате, могут спровоцировать

обострение заболевания. В холодную погоду утренняя скованность может сохраняться дольше.

### **Что могут дать физическая нагрузка и лечебная физкультура?**

Цель физической нагрузки и лечебной физкультуры – обеспечить ребенку возможность оптимально участвовать во всей повседневной деятельности и выполнять все необходимые социальные роли. Кроме того, физическая нагрузка и лечебная физкультура могут быть использованы для мотивации к активному, здоровому образу жизни. Необходимым условием для достижения этих целей являются здоровые суставы и мышцы. Физическая нагрузка и лечебная физкультура могут применяться для улучшения подвижности суставов, стабилизации суставов, повышения гибкости мышц, мышечной силы, координации и выносливости (жизнеспособности). Эти аспекты здорового опорно-двигательного аппарата позволяют ребенку успешно и безопасно участвовать в школьных и внеклассных мероприятиях, таких как активный отдых и спортивные мероприятия. Лечение и программа домашних упражнений могут быть полезными для достижения требуемого уровня силы и выносливости.

### **Разрешены ли занятия спортом?**

Игровые виды спорта – это важный аспект повседневной жизни здорового ребенка. Одной из главных задач лечения ЮИА является обеспечение детям возможности вести по возможности нормальный образ жизни и считать себя ничем не отличающимися от своих сверстников. Лучше отдавать предпочтение тем видам спорта, в которых механический стресс для суставов отсутствует или минимален, например, таким как плавание или катание на велосипеде.

### **Может ли ребенок регулярно посещать школу?**

Крайне важно, чтобы ребенок систематически посещал школу. Ограниченная подвижность может быть проблемой для посещения школы; она может вызвать трудности при ходьбе, быстрое утомление, боль или скованность. В остром периоде болезни предпочтительнее обучение на дому. В ремиссии ребенок может посещать школу как его здоровые сверстники. Физическое воспитание и участие в спортивных мероприятиях рекомендуется с учетом ограничения в подвижности, обусловленного активностью болезни. Школа для детей столь же важна, как работа для взрослых – это место, где ребенок учится, как стать самостоятельной личностью, продуктивной и независимой. Родителям и учителям необходимо сделать все возможное, чтобы стимулировать больных детей участвовать в школьных мероприятиях в обычном порядке, чтобы они были успешными в учебе, способными общаться со сверстниками и взрослыми, чтобы быть принятыми и ценимыми друзьями.

### **Разрешены ли профилактические прививки?**

Если пациент находится на лечении иммуносупрессорами (ГКС, метотрексат, биологические препараты) прививки живыми ослабленными микроорганизмами (такие, как прививки от краснухи, кори, паротита и БЦЖ) проводить не рекомендуется из-за потенциального риска распространения инфекции в результате сниженной иммунной защиты. Вакцины, которые живых микроорганизмов не содержат, а содержат только патогенные белки, вводятся по индивидуальному графику, по жестким показаниям после консультации ревматолога.

### **Будет ли у ребенка нормальная взрослая жизнь?**

Это основная цель лечения, и в большинстве случаев так и происходит. Терапия ЮИА, действительно, кардинально улучшилась, и с новыми лекарственными средствами в будущем станет еще лучше. В настоящее время комбинированное использование фармакологического лечения и реабилитации дает возможность предотвратить разрушение суставов у большинства пациентов. Также следует уделять пристальное внимание психологическому воздействию болезни на ребенка и его семью. Хронические заболевания, к числу которых относится ЮИА, тяжело отражаются на всей семье, и, конечно, чем серьезнее заболевание, тем труднее с ним бороться. Ребенку будет тяжело справляться со своей болезнью должным образом, если этого не делают родители. Велика привязанность родителей к своему ребенку, и чтобы упредить возможные проблемы ребенка, они его чрезмерно опекают. Положительно направленное отношение родителей, которые поддерживают ребенка и поощряют его к тому, чтобы он был, насколько это возможно, максимально самостоятельным, несмотря на болезнь, будет чрезвычайно ценной помощью ребенку для преодоления трудностей, связанных с заболеванием, позволит справляться со всем наравне со своими сверстниками и развиваться в независимую, уравновешенную личность. Команда детских ревматологов в случае необходимости должна предоставлять пациентам психосоциальную поддержку. Группа поддержки семей и благотворительные организации также могут помогать семьям справляться с болезнью.

## Приложение Г1. Оценка эффективности терапии

<b>Опросный лист состояния здоровья ребенка (СНАQ)</b>					
<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>					
	<b>Без затруднений</b>	<b>Умеренные затруднения</b>	<b>Серьезные трудности</b>	<b>НЕ может выполнить</b>	<b>Нельзя оценить</b>
<b>1. ОДЕВАНИЕ И ТУАЛЕТ</b>					
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"/>
<b>2. ПОДЪЕМ</b>					
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"/>
<b>3. ЕДА</b>					

Может ли Ваш ребенок:											
- Порезать кусок мяса?						<input type="checkbox"/>	<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"/>	<input type="checkbox"/>
- Открыть новую коробку с кукурузными хлопьями?						<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>4. ХОДЬБА</b>											
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"/>	<input type="checkbox"/>
- Подняться на 5 ступеней?						<input type="checkbox"/>	<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"/>	
Укажите, при каких ежедневных действиях ребенка ему требуется ИЗ-ЗА БОЛЕЗНИ дополнительная помощь других лиц:											
- Одевание и Туалет		<input type="checkbox"/>	- Еда							<input type="checkbox"/>	
- Подъем		<input type="checkbox"/>	- Ходьба							<input type="checkbox"/>	
						<b>Без затруднений</b>	<b>Умеренные затруднения</b>	<b>Серьезные трудности</b>	<b>НЕ может выполнить</b>	<b>Нельзя оценить</b>	
<b>5. ГИГИЕНА</b>											
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"/>
<b>Укажите ПРИСПОСОБЛЕНИЯ, необходимые ребенку при выполнении следующих функций:</b>					
- 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"/>
<b>Укажите повседневные функции, при выполнении которых ребенок ИЗ-ЗА БОЛЕЗНИ нуждается в дополнительной помощи других лиц:</b>					
- 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					
<b>ФИНАЛЬНАЯ ОЦЕНКА: Учитывая все негативные стороны болезни, дайте общую оценку состояния здоровья Вашего ребенка, отмечая это на специальной линии:</b> Очень хорошее 0 _____ 100 Очень плохое					

## **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 активности болезни по оценке врача. Проводятся:

а) общая оценка состояния здоровья по субъективной оценке пациента или его родителей по 100 мм ВАШ в баллах.

«0» баллов соответствует очень хорошему состоянию здоровья, «100» баллов – очень плохому состоянию здоровья. Ребенок или родитель отмечают точку на линии, соответствующую, по их мнению, состоянию здоровья. Затем с помощью линейки измеряется расстояние между выбранной точкой и «0». 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 измерится в мм (баллах) от 0 до 100.

## **Приложение Г3. Критерии активности болезни Американской коллегии ревматологов (АКР, 2011)**

**Название на русском языке: Критерии активности болезни Американской коллегии ревматологов (АКР, 2011)**

**Оригинальное название (если есть):** Criteria for clinical inactive disease (CID)

**Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией):** Wallace C. A. et al. American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis // *Arthritis care & research.* – 2011. – Т. 63. – №. 7. – С. 929-936.

**Тип (подчеркнуть):** - другое

**Содержание (шаблон), ключ (интерпретация):**

Юношеский артрит с системным началом без активного суставного синдрома:

- лихорадка и оценка активности болезни врачом по ВАШ < 7 из 10 баллов;

- лихорадка в сочетании с жизнеугрожающими проявлениями болезни (серозит) и оценка активности болезни врачом по ВАШ  $> 7$  из 10 баллов.

Юношеский артрит с системным началом с активным суставным синдромом без активных системных проявлений:

- Низкая активность (наличие всех критериев):
  - число пораженных суставов  $\leq 4$ ;
  - СОЭ или СРБ в норме;
  - оценка активности болезни врачом по ВАШ  $< 4$  из 10 баллов;
  - оценка общего состояния пациентом или родителем по ВАШ  $< 2$  из 10 баллов.
- Средняя активность (по наличию критериев не соответствует низкой и высокой):
  - наличие  $> 1$ -го критерия низкой степени и  $< 3$ -х критериев высокой активности.
- Высокая активность (наличие  $\geq 3$ -х критериев):
  - число пораженных суставов  $> 8$ ;
  - СОЭ или СРБ выше нормы в 2 раза;
  - оценка активности болезни врачом по ВАШ  $\geq 7$  из 10 баллов;
  - оценка общего состояния пациентом или родителем по ВАШ  $\geq 5$  из 10 баллов.

#### **Критерии оценки эффективности противоревматической терапии у пациентов с сЮА**

Эффективность терапии оценивается по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКРпеди) и критериям стадии неактивной болезни/ремиссии С. Wallace et al., 2011, в сроки, указанные в таблице.

Для оценки эффекта по критериям АКРпеди используются следующие показатели:

- число суставов с признаками активного воспаления;
- число суставов с ограничением функции;
- СОЭ или сывороточная концентрация СРБ;
- общая оценка врачом активности болезни (с помощью 100-мм ВАШ);
- оценка пациентом или его родителем общего самочувствия (с помощью ВАШ);
- оценка функциональной способности с помощью опросника СНАQ.

Показатели улучшения АКРпеди 30, 50 и 70 определяются как улучшение, соответственно, на 30, 50 или 70 % по сравнению с исходным значением не менее, чем 3 из 6 показателей при возможном ухудшении на 30 % не более чем 1 показателя.

Неэффективность препарата констатируется в случае отсутствия 30 % улучшения по педиатрическим критериям АКР в течение 3 месяцев.

#### **Критерии стадии неактивной болезни/ремиссии (С. Wallace et al., 2011)**

- отсутствие суставов с активным артритом;

- отсутствие лихорадки, сыпи, серозита, спленомегалии или генерализованной лимфаденопатии, типичных для ювенильного артрита; а не типичных?
- отсутствие активного увеита;
- нормальный показатель СОЭ и (или) СРБ;
- отсутствие активности болезни по общей оценке врача (по ВАШ);
- утренняя скованность меньше 15 минут.

Чтобы констатировать отсутствие активности болезни (неактивная фаза болезни), пациент должен удовлетворять всем перечисленным критериям.

Фармакологическая клиническая ремиссия устанавливается в случае, если болезнь находится в неактивном состоянии на фоне лекарственной терапии в течение 6 мес подряд.

Нефармакологическая клиническая ремиссия устанавливается в случае, если болезнь находится в неактивном состоянии в течение 12 месяцев подряд без противоревматических препаратов.

Показатель «Продолжительность ремиссии» выражается в месяцах, прошедших с момента наступления неактивной фазы болезни.

#### **Приложение Г4. Индекс активности болезни в 71 суставе Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS71)**

**Название на русском языке: Индекс активности болезни в 71 суставе Juvenile Arthritis 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 приравнивали баллам;
- оценка состояния здоровья родителем/пациентом по 100 мм ВАШ; 0 – очень хорошее состояние, 10 см – очень плохое состояние, см приравнивали баллам;
- скорость оседания эритроцитов. Для формирования шкалы от 0 до 10 использовали формулу:  $(\text{СОЭ} - 20)/10$ . Значение менее 20 мм/ч оценивается как 0, а более 120 мм/ч – 10.

**Ключ (интерпретация):**

Итоговый индекс JADAS71 рассчитывается как сумма всех показателей (0-101).

Стадии неактивной болезни соответствует индекс JADAS71 < 1 балла.

### Приложение Г5. Сроки проведения контроля эффективности терапии сЮА

№	МНН лекарственного средства	Сроки проведения контроля эффективности терапии <sup>1</sup>
1	Метотрексат	Через 3 и 6 месяцев с момента начала лечения. Далее – каждые 6 месяцев
2	Лефлуноמיד	Через 3 и 6 месяцев с момента начала лечения. Далее – каждые 6 месяцев
3	Тоцилизумаб	Через 3 и 6 месяцев с момента начала лечения. Далее – каждые 6 месяцев
4	Канакинумаб	Через 3 и 6 месяцев с момента начала лечения. Далее – каждые 6 месяцев
5	Ритуксимаб	Через 16-24 недели с момента начала лечения. Далее – каждые 6 месяцев
6	Адалимумаб	Через 3 и 6 месяцев с момента начала лечения. Далее – каждые 6 месяцев
7	Этанерцепт	Через 3 и 6 месяцев с момента начала лечения. Далее – каждые 6 месяцев
8	Голимумаб	Через 3 и 6 месяцев с момента начала лечения. Далее – каждые 6 месяцев

<sup>1</sup> - Коррекция терапии проводится на любом этапе лечения при ее неэффективности и/или небезопасности.

### Приложение Г6. Расшифровка примечаний

...<sup>\*\*</sup> – лекарственный препарат, входящий в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения

...<sup>#</sup> – «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).