

На правах рукописи



Севостьянов Владислав Константинович

**Мониторинг детей с ревматическими заболеваниями и совершенствование
оказания специализированной медицинской помощи**

3.1.21. Педиатрия

3.2.3. Общественное здоровье, организация и социология здравоохранения

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинских наук, профессор

Жолобова Елена Спартаковна
Какорина Екатерина Петровна

Официальные оппоненты:

Малиевский Виктор Артурович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной педиатрии, заведующий кафедрой

Костик Михаил Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной педиатрии, профессор кафедры

Альбицкий Валерий Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор, Научно-клинический центр №2 Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Научно-исследовательский институт педиатрии и охраны здоровья детей, отдел социальной педиатрии и организации мультидисциплинарного сопровождения детей, главный научный сотрудник

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

Защита диссертации состоится «20» ноября 2023 г. в 13:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.17 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119435, Москва, ул. Большая Пироговская, д.19

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Zubovskiy bulvar, d.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук, доцент

Чебышева Светлана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

К наиболее распространенным ревматическим заболеваниям (РЗ) у детей относится ювенильный идиопатический артрит (ЮИА), определяющийся как заболевание суставов неизвестной этиологии, длящееся более шести недель и развивающееся у детей до 16-летнего возраста. Для ЮИА свойственно многообразие клинических проявлений и форм, что часто затрудняет диагностику и своевременное оказание медицинской помощи (Thierry S. et al., 2014; Aoust L. et al., 2017; McDougall C. et al. 2017). Другие ревматические заболевания, к которым относятся диффузные болезни соединительной ткани (ДБСТ), такие как системная красная волчанка (СКВ), ювенильный дерматомиозит (ЮДМ), системная склеродермия (ССД), синдром Сьегрена, синдром Шарпа, менее распространены, но отличаются тяжелым течением (особенно при раннем дебюте), ранней инвалидизацией и неблагоприятным прогнозом.

Наиболее значимые достижения в фармакотерапии ревматических заболеваний связаны с внедрением в схемы лечения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). В соответствии с клиническими рекомендациями и стандартами оказания медицинской помощи при ювенильных артритах основным показанием для назначения ГИБП являются недостаточная эффективность или непереносимость базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), в частности, метотрексата (Баранов А.А. и соавт., 2014). Необходимо отметить, что высокая стоимость ГИБП ограничивает их доступность для широкого круга нуждающихся пациентов. Данный факт обуславливает важность правильного выбора оптимальной схемы терапии с учетом не только клинической эффективности и безопасности применяемых схем лечения, но и с учетом экономических показателей (Малиевский В.А. и соавт., 2012; Севостьянов В.К., Жолобова Е.С., 2017). В связи с негативными последствиями ревматических болезней – финансовыми затратами на диагностику, лечение, прогнозируемыми потерями общества от инвалидности и снижения социальной активности этой группы пациентов – вопросы организации ревматологической помощи детям, ранней диагностики, внедрение современных методов лечения являются важными задачами, требующими пристального внимания со стороны медицинской общественности и государства (Gowdie P.J. et al., 2012). Нерешенные вопросы организации медицинской помощи детям с РЗ остаются в

настоящее время большой проблемой. Стоит отметить нехватку квалифицированных кадров в первичном звене, имеющих знания и опыт ранней диагностики и подбора противоревматической терапии, в том числе базисной противовоспалительной терапии (БПВТ) и генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ); во вторую – некорректный учет и контроль заболеваемости, а также ограниченную доступность специализированной медицинской помощи детям с РЗ. Вследствие этого отмечается несвоевременная диагностика и позднее начало лечения, что, безусловно, сказывается на качестве жизни пациентов и прогнозе заболевания (Малиевский В.А. и соавт., 2010; Gergianaki I., Bertias S., 2018). Зарубежный опыт оптимизации процесса ведения детей с РЗ продемонстрировал результативность таких организационных мероприятий, как использование централизованного реестра пациентов с анализом терапевтических стратегий, в том числе планирования наблюдения, популяционного менеджмента, совместного принятия решений и достижения консенсуса между врачом, пациентом и родителями пациента (Harris J.G. et al., 2016).

Степень разработанности темы исследования

К настоящему времени имеется значительное количество отечественных и зарубежных работ, посвященных клиническим аспектам ревматических заболеваний у детей, исследованию эффективности противоревматической терапии, но недостаточно изученными остаются вопросы влияния организационных факторов на показатели заболеваемости ревматическими болезнями; частоты назначения БПВТ и ГИБТ, структура противоревматической терапии; вопросы выживаемости ГИБТ. Актуальным является необходимость увеличения доступности и оптимизации оказания медицинской помощи детям с РЗ как на федеральном, так и на региональном уровнях, обеспечения контроля эпидемиологической ситуации, широкого внедрения современных терапевтических подходов, а также методов динамического мониторинга эффективности и безопасности терапии при заболеваниях ревматологического профиля у детей, изучения вопросов достижения ремиссии и отмены терапии. Сложным остается вопрос планирования финансовых ресурсов на обеспечение высокотратной терапии РЗ в условиях ограниченного бюджета. Все вышеизложенное позволило сформулировать цель и задачи настоящего исследования.

Цель исследования

Научно обосновать и разработать комплекс мероприятий по совершенствованию оказания первичной медико-санитарной, первичной специализированной и специализированной помощи детям в Российской Федерации на основании результатов мониторинга заболеваемости и инвалидности, анализа дебюта, течения и терапии ревматических болезней у детей, особенностей организации медицинской помощи.

Задачи исследования

1. Установить основные тенденции и особенности показателей заболеваемости и инвалидности детей с ревматическими заболеваниями (юношеский артрит, системные поражения соединительной ткани) в динамике за период с 2012 по 2021 гг. по регионам.
2. Изучить особенности дебюта, течения и терапии ювенильного идиопатического артрита на основе пятилетнего мониторинга московского регистра детей с ревматическими заболеваниями для определения своевременности диагностики, структуры заболевания, частоты назначения базисных и генно-инженерных биологических препаратов, а также структуры противоревматической терапии.
3. Провести анализ выживаемости разных генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом для оценки эффективности и безопасности данного вида терапии.
4. Расширить московский регистр детей с ревматическими заболеваниями за счет включения пациентов с системными поражениями соединительной ткани для изучения особенностей их дебюта, течения и терапии на современном этапе.
5. Провести анализ нормативно-правовой документации, регулирующей вопросы оказания медицинской помощи детям с ревматическими заболеваниями.
6. Изучить организацию оказания первичной медико-санитарной помощи, первичной специализированной и специализированной помощи детям с ревматическими заболеваниями. Оценить тенденции показателей организации медицинской помощи детям с ревматическими заболеваниями в период с 2012 по 2021 годы (за период мониторинга). Установить влияние организационных факторов на показатели заболеваемости.
7. Провести клинико-экономический анализ применения генно-инженерной биологической терапии у детей с системным и полиартикулярным вариантами

ювенильного идиопатического артрита для планирования финансовых ресурсов на закупку данного вида высокочатратных лекарственных препаратов.

8. Обосновать комплекс клинико-организационных мероприятий по совершенствованию оказания медицинской помощи детям с ревматическими заболеваниями.

Научная новизна

Впервые анализ динамики и особенностей распространенности и первичной заболеваемости юношеским артритом и системными поражениями соединительной ткани у детей (0–17 лет) выявил лидирующую роль организационных факторов (обеспеченность кадрами, доступность консультативной помощи ревматолога, обеспеченность специализированными койками).

Выявлены большие различия первичной и общей заболеваемости системными поражениями соединительной ткани в Ивановской области, которые достоверно значимо влияют на уровень и тенденции показателей по Российской Федерации и Центральному федеральному округу и обусловлены особенностями интерпретации данной группы статистического учета (МКБ-10: М30-М36).

Проведенный анализ особенностей дебюта, течения, терапии диффузных болезней соединительной ткани у детей в Москве выявил ошибки первичной диагностики данной группы заболеваний, что, возможно, связано с недостаточным уровнем квалификации врачей первичного звена. Изучение выживаемости генно-инженерных биологических препаратов по результатам мониторинга московского регистра детей с ревматическими заболеваниями позволило доказать высокую эффективность и безопасность данного вида терапии.

Впервые на основе анализа нормативно-правовой документации выявлено несовершенство правовых актов, ограничивающих льготное лекарственное обеспечение детей с ревматическими заболеваниями в России без установления инвалидности, что создает ряд проблем при оказании медицинской помощи.

Впервые доказано, что недостаточная обеспеченность врачами-педиатрами и объемами консультативной помощи врача-ревматолога увеличивают уровни заболеваемости, что требует разработки унифицированного подхода к верификации

ревматической патологии, а также решения проблем маршрутизации, диагностики и лечения ревматических заболеваний.

Впервые выявлены проблемы организационно-методической и контрольно-надзорной работы главных внештатных детских специалистов-ревматологов регионов на основе анализа их деятельности, что потребовало разработки Положения о деятельности главного внештатного детского специалиста-ревматолога.

Проведенный аудит амбулаторного приема врача-ревматолога показал низкую осведомленность врачей первичного звена (педиатры, детские хирурги) по проблеме ревматических заболеваний у детей, схеме маршрутизации, объему предварительного обследования при направлении ребенка на консультацию профильного специалиста.

Впервые установлены финансовые затраты на терапию системного варианта ювенильного идиопатического артрита, дополнительно пересмотрены расходы на генно-инженерную биологическую терапию полиартикулярного варианта ЮИА, с учетом регистрации новых препаратов для применения у детей на основе клинико-экономического анализа.

Теоретическая и практическая значимость работы

Материалы исследования направлены на совершенствование системы оказания специализированной (ревматологической) помощи детям с ревматическими заболеваниями. В ходе исследования разработаны: положение о главном внештатном детском специалисте-ревматологе регионов; перечень показаний для консультации детского специалиста-ревматолога; алгоритм первичной диагностики перед консультацией детского специалиста-ревматолога; перечень показаний для госпитализации в ревматологическое отделение; алгоритм диспансерного наблюдения за пациентами с ревматическими заболеваниями. Выявлены недостатки в нормативно-правовой базе по регулированию льготного лекарственного обеспечения пациентов с ювенильным идиопатическим артритом и системной красной волчанкой, получающих генно-инженерную биологическую терапию и таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты, а также пациентов, страдающих системной склеродермией, юношеским дерматомиозитом, системными васкулитами, получающих любой вид противоревматической терапии. Проведенный клинико-экономический анализ позволит более эффективно рассчитывать и планировать закупку генно-

инженерных биологических препаратов и при ограниченных финансовых ресурсах инициировать ГИБТ всем нуждающимся пациентам.

Методология и методы исследования

Проведены следующие виды исследований: эпидемиологическое, социологическое, наблюдательное аналитическое поперечное, анализ выживаемости генно-инженерной биологической терапии, клинико-экономический анализ.

Объектом исследования явились: пациенты с установленным ревматическим заболеванием в возрасте от 0 до 17 лет. Предметом исследования явились: распространенность и первичная заболеваемость юношеского артрита, системных поражений соединительной ткани; классификационные варианты ЮИА, СКВ, ССД, ЮДМ; показатели течения заболевания; проводимая противоревматическая терапия; структура амбулаторного ревматологического приема; нормативно-правовая база, регулирующая оказание медицинской помощи детям с ревматическими заболеваниями; стоимость лекарственного обеспечения генно-инженерными биологическими препаратами.

В рамках исследования изучаются особенности оказания первичной медико-санитарной помощи, в том числе первичной специализированной медико-санитарной помощи (в амбулаторных условиях) и специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи (в условиях стационара).

Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакетов прикладных программ IBM SPSS Statistics 26, Microsoft Excel 2019.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Стабилизация первичной заболеваемости и рост общей заболеваемости и инвалидности детей с ревматическими заболеваниями в динамике, существенный разброс уровней по регионам свидетельствуют о влиянии комплекса факторов, в числе которых основными являются качество диагностики, обеспеченность педиатрами, детскими специалистами-ревматологами, проблемы льготного лекарственного обеспечения, состояние организационно-методической работы в регионах.
2. Большие различия показателей первичной и общей заболеваемости системными поражениями соединительной ткани в Ивановской области достоверно значимо влияют

на уровень и тенденции показателей по Российской Федерации и Центральному федеральному округу, обусловлены особенностями интерпретации данной группы статистического учета (МКБ-10: М30-М36).

3. Диагностика ювенильного идиопатического артрита в Москве при всех вариантах является ранней. В структуре ЮИА преобладают олигоартикулярный и полиартикулярный варианты. Доминирующее число пациентов с ЮИА получают базисную противоревматическую терапию, и чуть менее половины пациентов получают генно-инженерную биологическую терапию, в структуре которой преобладает этанерцепт. Установлена высокая выживаемость генно-инженерной биологической терапии. Выявлена тенденция, что чаще пациенты переключались на адалимумаб, а при отмене адалимумаба – на тоцилизумаб и голимумаб. При инициации генно-инженерной биологической терапии с целью оптимизации финансовых затрат необходимо учитывать результаты клинико-экономического анализа, что позволит повысить доступность данного вида высокочрезвычайно затратной терапии, снизить уровень инвалидизации пациентов и в отдаленной перспективе сохранить их трудоспособность.

4. Раннюю диагностику системной красной волчанки и системной склеродермии у детей затрудняют многообразие клинических форм и вариантов течения, разная степень вовлечения органов и систем пациента. Сокращение сроков верификации диффузных заболеваний соединительной ткани у детей возможно при широком использовании унифицированных и общепризнанных критериев диагностики на уровне первичной медико-санитарной, в том числе первичной специализированной помощи.

Степень достоверности и апробация результатов

Полученные результаты, выводы и практические рекомендации основаны на достаточном объеме исследований. Проведен десятилетний мониторинг показателей заболеваемости и инвалидности, показателей, характеризующих организацию медицинской помощи детям с ревматическими заболеваниями в целом по Российской Федерации и по 18 регионам, входящим в Центральный федеральный округ Российской Федерации. В ходе исследования проведен анализ выписных эпикризов из историй болезни и медицинской документации 1220 пациентов, страдающих ювенильным идиопатическим артритом, 72 пациентов, страдающих системной красной волчанкой, 67

пациентов, страдающих системной склеродермией, 26 пациентов, страдающих юношеским дерматомиозитом.

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на заседании кардиоревматологической секции Московского общества детских врачей (Москва, 2018); VI Научно-практической конференции «Общепедиатрические аспекты ревматологии» (Новосибирск, 2018); XII Научно-практической конференции с международным участием «Воронцовские чтения. Санкт-Петербург–2019» (Санкт-Петербург, 2019); VII Научно-практической конференции «Общепедиатрические аспекты ревматологии» (Кемерово, 2019); Ежегодном конгрессе европейской противоревматической лиги EULAR (Мадрид, 2019); V Московском городском съезде педиатров (Москва, 2019); XIV Научно-практической конференции «Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному» (Москва, 2019); VI Московском городском съезде педиатров с межрегиональным и международным участием (Москва, 2020); 27-м Европейском конгрессе детских ревматологов PRES-2021; VII Московском городском съезде педиатров с межрегиональным и международным участием (Москва, 2021); Научно-практической конференции с международным участием «175 лет со дня рождения профессора Н.Ф. Филатова. Храним традиции и развиваем технологии» (Москва, 2022); заседании кардиоревматологической секции Московского общества детских врачей (Москва, 2022); VIII Московском городском съезде педиатров с межрегиональным и международным участием (Москва, 2022).

Апробация диссертационной работы проведена на совместном заседании кафедры детских болезней и кафедры пропедевтики детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол №9/21 от 12 мая 2023 года).

Внедрение результатов исследования в практику

Основные положения диссертационного исследования внедрены в практическую работу ревматологического отделения №1 и №2 Клиники детских болезней Сеченовского центра материнства и детства ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), в практическую работу Московской городской детской ревматологической службы, в частности в работу Городского центра

детской ревматологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», работу детских специалистов-ревматологов административных округов г. Москвы, в учебный процесс кафедры пропедевтики детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Материалы исследования направлены на совершенствование системы оказания специализированной помощи детям с ревматическими заболеваниями в Российской Федерации.

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления исследования, разработке его программы, сборе материалов. Автором лично проведен научный анализ полученных результатов. Автор принимал непосредственное участие в создании регистра пациентов с ревматическими заболеваниями, анализе динамики заболеваемости, инвалидности, структуры, течения и терапии ревматических заболеваний у детей г. Москвы. Принимал участие в аудите амбулаторного приема врача-ревматолога. Автором проведен анализ нормативно-правовой базы, регулирующей оказание специализированной помощи детям в Российской Федерации. Разработаны предложения по изменению имеющейся нормативной базы с целью увеличения доступности оказания медицинской помощи детям с ревматическими заболеваниями. Автор лично провел клинико-экономический анализ применения генно-инженерной биологической терапии при полиартикулярном и системном вариантах ЮИА, разработал предложения, позволяющие планировать финансовые ресурсы на закупку данного вида дорогостоящей терапии. Автор разработал проект постановления о главном внештатном детском специалисте-ревматологе, перечень показаний для консультации детского специалиста-ревматолога, перечень показаний для госпитализации в ревматологическое отделение, алгоритм и план диспансерного наблюдения.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 19 работ, в том числе 4 научных статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых

должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук; 8 статей в изданиях, индексируемых в международной базах Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer; 7 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 7 зарубежных конференций).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.21. Педиатрия, конкретно пункту 3, и паспорту научной специальности 3.2.3. Общественное здоровье, организация и социология здравоохранения, конкретно пунктам 6, 8, 13, 14, 16 и 19.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 291 странице компьютерного текста, иллюстрирована 84 таблицами, 18 таблицами в приложениях и 38 рисунками, включает введение, обзор литературы, четыре главы результатов собственного исследования, четыре клинических случая, обсуждения, выводы, практические рекомендации, список литературы, включающий 110 отечественных и 185 зарубежных источников, 23 приложения.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Динамика заболеваемости юношеским артритом

Уровень первичной заболеваемости ЮА в Российской Федерации за период с 2012 по 2021 г. в среднем стабилен, медиана показателя составляет 17 на 100 тыс. детей (Q1–Q₃: 17–18) с незначительным отрицательным трендом (-0,08). Уровень первичной заболеваемости ЮА в Центральном федеральном округе (ЦФО) Российской Федерации имеет скачкообразный характер, с медианой 13 на 100 тыс. (Q1–Q₃: 13–15) и незначительным положительным трендом (+0,26). Динамика первичной заболеваемости ЮА по РФ и ЦФО представлена на Рисунке 1.



Рисунок 1 – Первичная заболеваемость юношеским артритом среди детей от 0 до 17 лет (включительно) в период с 2012 по 2021 г. в Российской Федерации и Центральном федеральном округе

По общей заболеваемости в Российской Федерации за период с 2012 по 2021 г. отмечается линейный рост со средним трендом +2,1, с уровня 64,8 до 82,7 случаев на 100 тыс. детей (0–17 лет) и с 53,1 до 83,3 случаев на 100 тыс. детей (0–17 лет) со средним темпом +3,4 в ЦФО. Стоит отметить, что уровень общей заболеваемости ЮА в ЦФО к 2021 г. почти равен данному показателю по Российской Федерации. Динамика общей заболеваемости ЮА по Российской Федерации и ЦФО представлена на Рисунке 2.

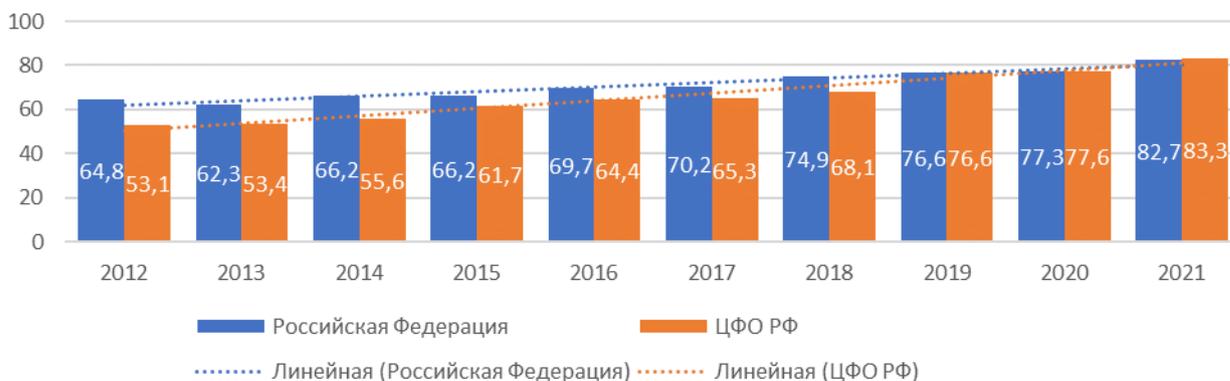


Рисунок 2 – Общая заболеваемость юношеским артритом среди детей от 0 до 17 лет (включительно) в период с 2012 по 2021 г. в Российской Федерации и Центральном федеральном округе

Динамика инвалидности по юношескому артриту

В период с 2012 по 2021 г. отмечается стабильный линейный рост числа детей-инвалидов на 100 тыс. детей. По Российской Федерации за 10 лет этот показатель увеличился в 2 раза, по ЦФО в 2,3 раза. Льготное обеспечение генно-инженерными биологическими препаратами невозможно посредством региональных льгот,

соответственно, перед инициацией ГИБТ ребенку первоначально требовалось прохождение медико-социальной экспертизы и получение статуса «ребенок-инвалид». Таким образом, стабильный рост числа детей-инвалидов, страдающих ЮА, связан не с низкой эффективностью противоревматической терапии за последнее десятилетие, а наоборот, с активным внедрением в детскую ревматологию ГИБП с 2010 года (Рисунок 3).

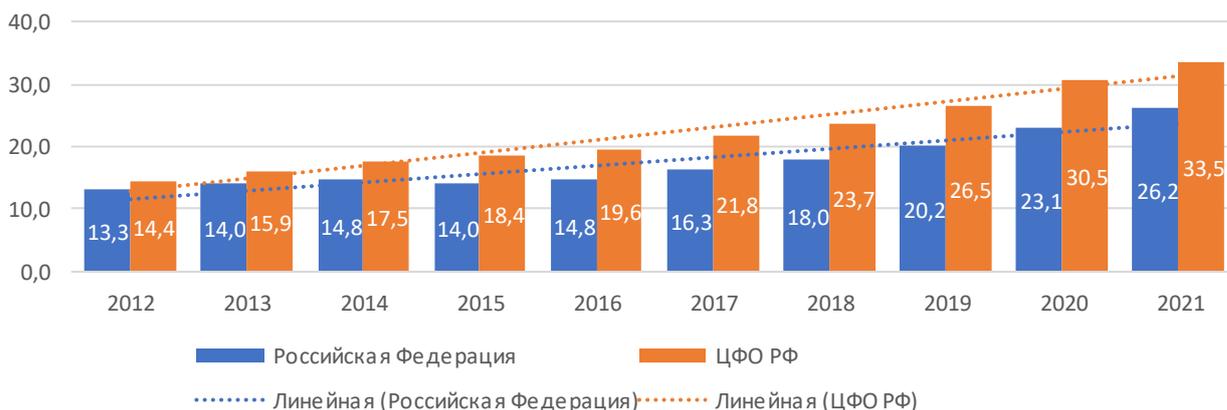


Рисунок 3 – Число детей-инвалидов, страдающих юношеским артритом, на 100 тыс. детей от 0 до 17 лет (включительно) в период с 2012 по 2021 г. в Российской Федерации и Центральном федеральном округе

Динамика заболеваемости системными поражениями соединительной ткани у детей

При ведении статистической отчетности в группу «системные поражения соединительной ткани» (СПСТ) включаются следующие нозологии по МКБ-10: М30-М36. Медиана первичной заболеваемости СПСТ в период с 2012 по 2021 г. по России составляет 9 на 100 тыс. (Q1–Q₃: 8–9) с незначительным положительным трендом (+0,35), по ЦФО – 9 на 100 тыс. (Q1–Q₃: 7–11) с незначительным положительным трендом (+0,27). Динамика первичной заболеваемости СПСТ по Российской Федерации и ЦФО представлена на Рисунке 4.

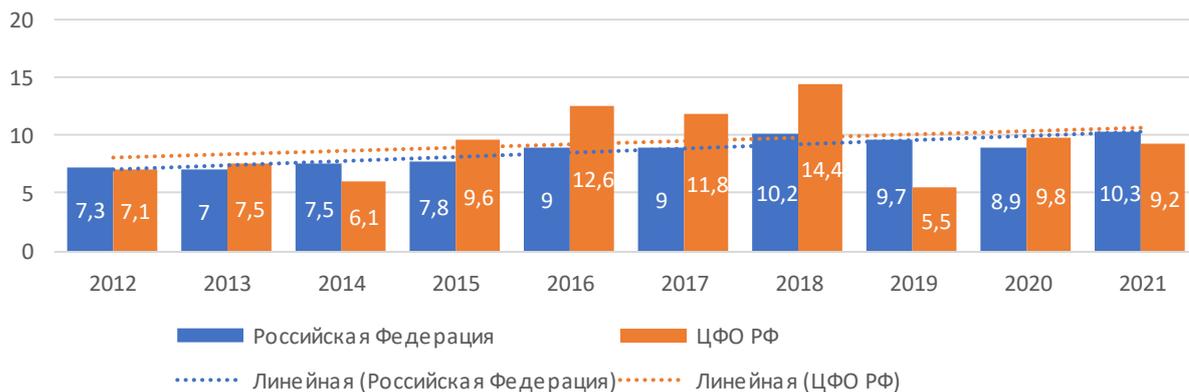


Рисунок 4 – Первичная заболеваемость системными поражениями соединительной ткани среди детей от 0 до 17 лет в период с 2012 по 2021 г. в Российской Федерации и Центральном федеральном округе

За период с 2012 по 2021 г. отмечается линейный рост уровня общей заболеваемости СПСТ в Российской Федерации с положительным трендом +2,12 и по ЦФО с положительным трендом +5,6. Стоит отметить, что по сравнению с 2012 г. к 2021 г. по России общая заболеваемость увеличилась в 2 раза, а по ЦФО в 3,7 раз. В 2021 г. уровень общей заболеваемости по ЦФО почти в 2 раза выше показателя по Российской Федерации, что требует более глубокого анализа. Динамика общей заболеваемости СПСТ представлена на Рисунке 5.

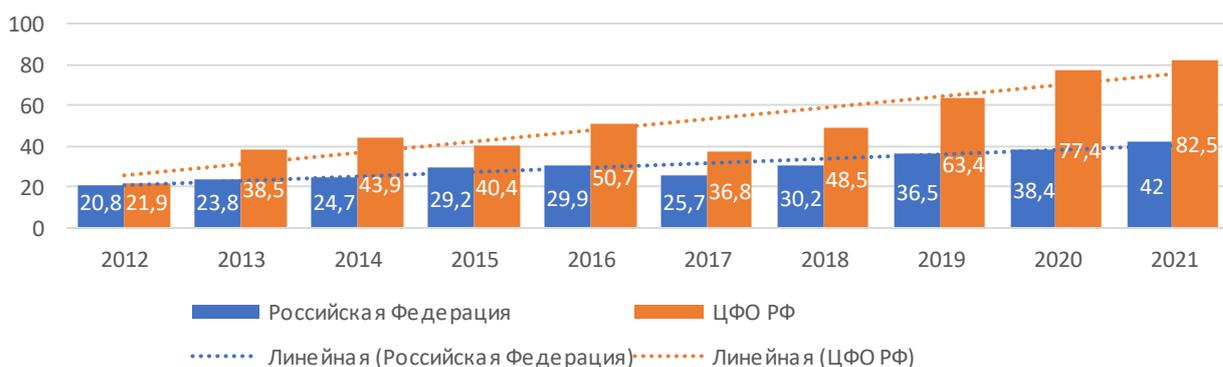


Рисунок 5 – Общая заболеваемость системными поражениями соединительной ткани среди детей от 0 до 17 лет (включительно) в период с 2012 по 2021 г. в Российской Федерации и Центральном федеральном округе

При изучении уровня первичной заболеваемости СПСТ в регионах ЦФО выявлен аномально высокий уровень этого показателя по Ивановской области, медиана составляет 202 на 100 тыс. (Q_1 – Q_3 : 72–282) с резко положительным линейным трендом +24,71. По иным регионам медиана первичной заболеваемости не превышает уровня 11 на 100 тыс.

населения. При опросе главного внештатного детского специалиста-ревматолога Ивановской области получен комментарий по данной ситуации: при проведении массовой диспансеризации дошкольников и школьников врачи-педиатры шифруют кодом М35.7 (Гипермобильный синдром разболтанности, излишней подвижности) такие заболевания, как пролапс митрального клапана, а также наличие малых аномалий развития сердца, что в корне является неверным и ложно увеличивает уровень заболеваемости в регионе. Высокие показатели первичной и общей заболеваемости СПСТ в Ивановской области влияют на формирование уровня заболеваемости по ЦФО и России в целом. При исключении Ивановской области показатели первичной заболеваемости СПСТ в России ($p=0,023$) и в ЦФО РФ ($p<0,001$) и общей заболеваемости в России ($p=0,004$) и в ЦФО ($p<0,001$) достоверно ниже. Такая ситуация требует проведения ряда образовательных мероприятий в регионе, посвященных диагностике и учету СПСТ. При переходе на статистический учет по новой Международной классификации болезней 11 пересмотра данная проблема будет нивелирована, так как в группу нарушений иммунной системы не включены заболевания, связанные с дисплазией соединительной ткани.

Динамика инвалидности у детей с системными поражениями соединительной ткани

По СПСТ в период с 2012 по 2021 г. отмечается незначительный рост числа детей-инвалидов; по России данный показатель увеличился в 1,2 раза (положительный тренд 0,08), по ЦФО увеличился в 1,5 раза с положительным трендом 0,2 (Рисунок 6).

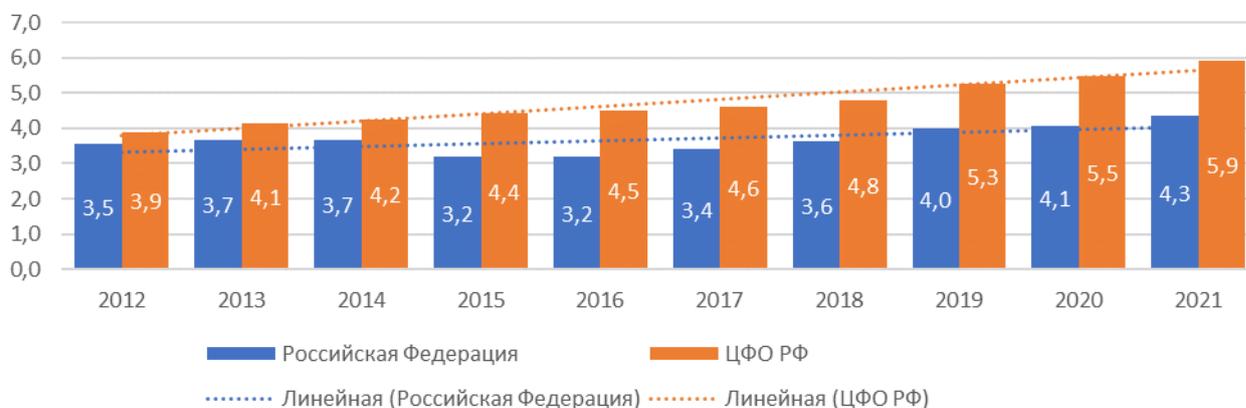


Рисунок 6 – Число детей-инвалидов, страдающих системными поражениями соединительной ткани, на 100 тыс. детей от 0 до 17 лет (включительно) в период с 2012 по 2021 г. в Российской Федерации и Центральном федеральном округе

Своевременность диагностики ювенильного идиопатического артрита и назначения противоревматической терапии

В исследование включено 1220 пациентов, из них 437 (35,8%) пациентов мужского пола и 783 (64,2%) женского. Медиана и квартили возраста пациентов составили 11,0 (8,0; 15,0) лет. При анализе возраста дебюта заболевания имеются статистически значимые различия ($p < 0,001$). Выявлено, что наиболее ранний дебют ЮИА отмечается при полиартикулярном серонегативном по РФ, олигоартикулярном и системных вариантах, где медиана дебюта приходится на возраст 4-х лет. Медиана дебюта ЮИА при псориатическом варианте составляет 12 лет, а при полиартикулярном серопозитивном по РФ и энтезитном вариантах – 13 и 12 лет соответственно. Медиана возраста дебюта заболевания по всей выборке составила 4 года (Q_1-Q_3 : 2–9). Интервал между дебютом ЮИА и верификацией диагноза статистически значимо не различается ($p = 0,231$) (Таблица 1). Выявлено, что при всех вариантах ЮИА медиана данного интервала не превышала 2 мес., что является оптимальным показателем, учитывая дефиниции ЮИА.

Таблица 1 – Интервал между дебютом заболевания и верификацией диагноза в зависимости от варианта ЮИА (n=583)

Вариант ЮИА	Интервал между дебютом и диагнозом (мес.)			p
	Me	Q_1-Q_3	n	
Олигоартикулярный	2	2–5	297	0,231
Полиартикулярный, РФ (-)	2	2–4	168	
Полиартикулярный, РФ (+)	2	2–2	13	
Псориатический	2	2–2	8	
Системный	2	1–6	55	
Энтезитный (ЮСА)	2	2–9	42	

Медиана интервала от верификации диагноза ЮИА до назначения БПВТ у пациентов выборки составила 0,0 (0,0; 0,0) месяцев, что свидетельствует о максимально раннем назначении БПВТ. Интервал от постановки диагноза ЮИА до назначения генно-инженерной биологической терапии у пациентов всей выборки составил 8,0 (2,0; 32,0) месяцев. Можно отметить, что наиболее раннее назначение ГИБТ встречается у пациентов с системным вариантом – 3,5 (0,0; 12,0) месяца. При олигоартикулярном и полиартикулярном серонегативном по РФ вариантах от момента верификации диагноза до инициации ГИБТ 8,0 (1,0; 35,0) и 8,5 (2,0; 36,5) месяцев соответственно. Стоит

отметить, что статистически значимых различий по исследуемому показателю не выявлено ($p=0,453$).

В структуре ЮИА преобладают пациенты с олигоартикулярным вариантом, который зарегистрирован у 639 (52,4%) пациентов; второе место в структуре занимают пациенты с полиартикулярным серонегативным по РФ вариантом, который отмечается у 392 (32,1%) детей. Системный вариант ЮИА зарегистрирован у 118 (9,7%) пациентов. Иные варианты ЮИА занимают незначительную долю в общей структуре. Так, энтезитный вариант ЮИА отмечен у 46 (3,8%) пациентов, полиартикулярный серопозитивный по РФ вариант у 14 (1,1%), псориатический у 11 (0,9%) пациентов. Структура ЮИА представлена в Таблице 2. Отмечаются статистически значимые различия ($p<0,001$) в структуре ЮИА в зависимости от пола.

Таблица 2 – Структура ЮИА в зависимости от варианта

Вариант ЮИА	n (%)	мальчики, n (%)	девочки, n (%)	Соотношение по полу мальчиков к девочкам
Олигоартикулярный	639 (52,4%)	217 (49,7%)	422 (53,9%)	1:1,9
Полиартикулярный РФ (-)	392 (32,1%)	118 (27,0%)	274 (35,0%)	1:2,3
Системный	118 (9,7%)	61 (14,0%)	57 (7,3%)	1:0,9
Энтезитный	46 (3,8%)	31 (7,0%)	15 (1,9%)	1:0,5
Полиартикулярный РФ (+)	14 (1,1%)	2 (0,5%)	12 (1,5%)	1:6
Псориатический	11 (0,9%)	8 (1,8%)	3 (0,4%)	1:0,4
Всего	1220 (100%)	437 (100%)	783 (100%)	1:1,8

Таблица 3 – Частота увеита среди пациентов с ЮИА

Вариант ЮИА	Частота увеита, n (%)
Олигоартикулярный (n=693)	86 (13,5%)
Полиартикулярный РФ (-) (n=392)	54 (13,8%)
Энтезитный (n=46)	5 (10,9%)

Из всей выборки увеит выявлен у 145 (11,9%) пациентов, из них у 37 (8,5%) мальчиков и у 108 (13,8%) девочек, при этом шансы возникновения увеита у девочек в 1,711 раз выше, чем у мальчиков: OR=1,730 95% ДИ [1,167-2,563] ($p=0,006$). У 45 (31,0%) пациентов отмечалось одностороннее поражение глаз и у 100 (69,0%) детей – двустороннее. Активный увеит зарегистрирован у 11 (7,6%) пациентов, ремиссия – у 113 (77,9%) и субактивное течение у – 21 (14,5%) пациента. По наличию увеита между

пациентами с разными вариантами ЮИА имеются статистически значимые различия ($p < 0,001$) (Таблица 3).

Противоревматическая терапия ювенильного идиопатического артрита

Всего базисную противовоспалительную терапию получали 79,1% ($n=965$) пациентов. В структуре БПВТ преобладал метотрексат, который получали 86,9% ($n=839$) пациентов, 10,7% ($n=103$) пациентов получали сульфасалазин и 2,4% ($n=23$) получали другие препараты (азатиоприн, гидроксихлорохин, колхицин, лефлуномид, преднизолон и циклоспорин).

Генно-инженерную биологическую терапию получили 43,0% ($n=525$) пациентов. Структура ГИБТ представлена на Рисунке 7. В структуре ГИБТ у детей преобладают ингибиторы ФНО- α (этанерцепт, адалимумаб, голимумаб) – 76,4%. Тоцилизумаб на сегодня назначается в 17,3% ($n=91$) случаев, назначение тоцилизумаба целесообразно в первую очередь при системной форме ЮИА. Также тоцилизумаб назначается пациентам с активным увеитом при неэффективности препаратов из группы ФНО- α или абатацепта. Иные биологические препараты назначались реже.

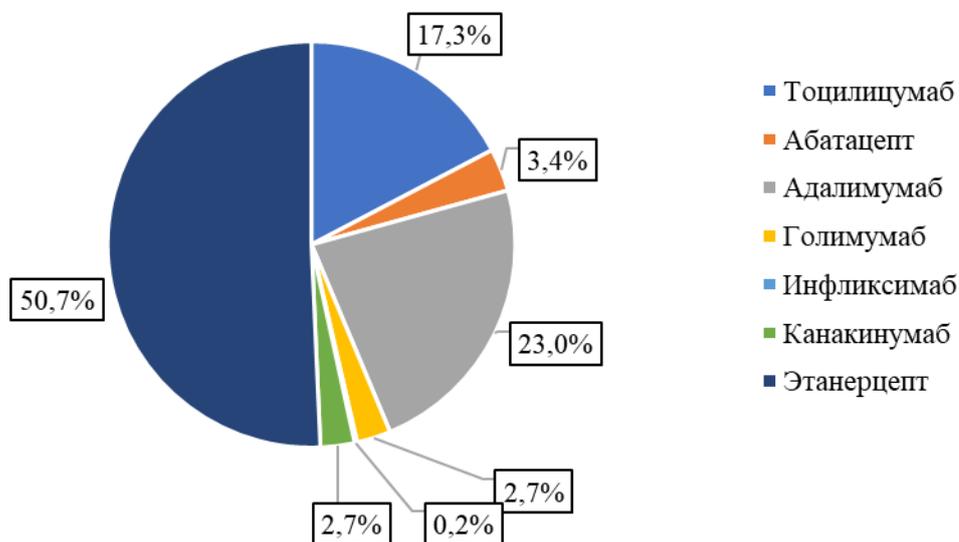


Рисунок 7 – Структура генно-инженерной биологической терапии

Среди всех пациентов, получающих ГИБТ, 38,5% ($n=202$) пациентов были с олигоартикулярным вариантом ЮИА, 37,5% ($n=197$) – с полиартикулярным серонегативным по РФ вариантом, 17,3% ($n=91$) – с системным, 4,2% ($n=22$) –

с энтезитным, 1,9% (n=10) – с полиартикулярным серопозитивным по РФ вариантом и 0,6% (n=3) – с псориатическим.

По структуре ГИБТ в терапии разных вариантов ЮИА выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (Таблица 4).

Таблица 4 – Структура ГИБТ в зависимости от варианта ЮИА

ГИБП	Вариант ЮИА					
	оЮИА	пЮИА РФ (-)	пЮИА РФ (+)	псЮИА	сЮИА	эЮИА
Тоцилизумаб	13 (6,4%)	12 (6,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	66 (72,5%)	0 (0,0%)
Абатацепт	4 (2,0%)	13 (6,6%)	1 (10,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Адалimumаб	54 (26,7%)	45 (22,8%)	3 (30,0%)	2 (66,7%)	7 (7,7%)	10 (45,5%)
Голимумаб	5 (2,5%)	7 (3,6%)	1 (10,0%)	0 (0,0%)	1 (1,1%)	0 (0,0%)
Инфликсимаб	1 (0,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Канакинумаб	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	14 (15,4%)	0 (0,0%)
Этанерцепт	125 (61,9%)	120 (60,9%)	5 (50,0%)	1 (33,3%)	3 (3,3%)	12 (54,5%)
Итого	202 (100%)	197 (100%)	10 (100%)	3 (100%)	91 (100%)	22 (100%)

Примечание: оЮИА – олигоартикулярный вариант ЮИА, пЮИА РФ- – полиартикулярный серонегативный по РФ вариант ЮИА, псЮИА – псориатический вариант ЮИА, сЮИА – системный вариант ЮИА, эЮИА – энтезитный вариант ЮИА

Комбинацию БПВТ и ГИБТ получали 69,5% (n=365) пациентов.

Выживаемость генно-инженерных биологических препаратов в терапии ювенильного идиопатического артрита

Выживаемость терапии (drug survival) определяется как время от начала биологической терапии до ее прекращения по каким-либо причинам, в т. ч. в результате перехода на другой ГИБП, – это интегральная характеристика препарата, отражающая его эффективность, переносимость и безопасность (Лыткина К.А. и соавт., 2019; Glintborg B. et al., 2013).

Общее количество назначений ГИБП первой и последующих линий составило 589 эпизодов у 531 пациента, из них у 46 пациентов зарегистрировано 64 эпизода переключения или отмены препарата, что составило 10,9% от общего числа назначений ГИБТ.

При первичном анализе выживаемости ГИБТ при ЮИА, получены следующие данные: лучшее удержание на терапии показали этанерцепт, адалимумаб, голимумаб, канакинумаб. Данные о выживаемости терапии представлены на Рисунке 8. Единичным пациентам на ритуксимабе, инфликсимабе полностью отменена терапия в срок до 51 мес., для абатацепта достигнута медиана на 36 мес. от начала терапии, для тоцилизумаба – 88 мес. от начала терапии. Отмена ГИБП проводилась в тех случаях, когда пациент не нуждался в продолжении биологической терапии.

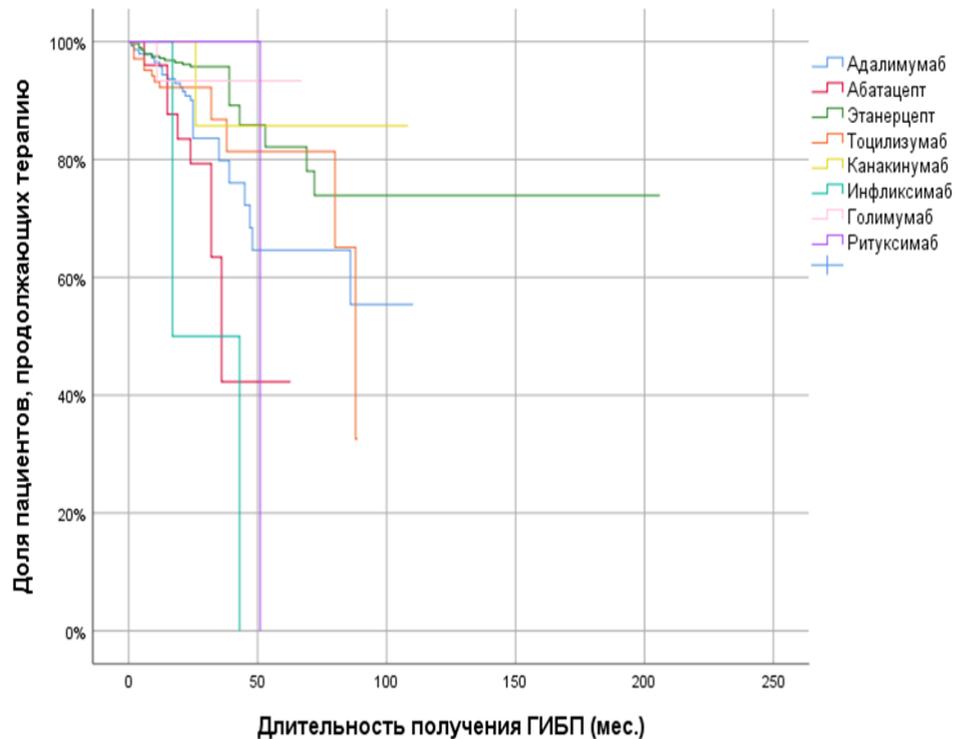


Рисунок 8 – Выживаемость генно-инженерной биологической терапии в зависимости от получаемого препарата

Длительность терапии в зависимости от причин представлена в Таблице 5.

В структуре причин, переключения на иной препарат, основное место занимает вторичная неэффективность – 57,8%, на первичную неэффективность – 12,5%, отмена по причине развития непереносимости отмечалась в 10,9% случаев. В 9,4% случаев предыдущая терапия отменена по причине развития увеита *de novo*, в 1,6% случаев по причине дебюта псориаза *de novo*. Отмена терапии по причине достижения ремиссии отмечена в 6,2% случаев.

Таблица 5 – Длительность терапии в зависимости от причин отмены или замены терапии

Причина	Me (мес.)	Q1–Q ₃ (мес.)	p
1. Первичная неэффективность (n=8)	6,0	5,0–9,0	<0,001 p _{2.1-3} =0,024 p _{1-2.1} =0,016 p _{1-2.2} =0,045
2. Вторичная неэффективность (n=37)	25,0	15,0–39,0	
2.1. обострение суставного синдрома (n=20)	25,0	17,3–40,0	
2.2. обострение увеита (n=15)	24,0	13,5–40,0	
2.3. синдром активации макрофагов (n=2)	17,5	13,3–21,8	
3. Непереносимость (n=7)	4,0	1,5–10,5	
4. Увеит de novo (n=6)	9,0	5,3–13,5	
5. Псориаз de novo (n=1)	6,0	-	
6. Off-label (n=1)	51,0	-	
7. Ремиссия (n=4)	29,5	20,3–45,8	

Анализ последовательности переключений проведен для 58 эпизодов переключения на другой ГИБП (Таблица 6).

Таблица 6 – Схема переключения ГИБП

Текущий ГИБП	Предыдущий ГИБП (n=58)						
	Аба (n=7)	Ада (n=20)	Глм (n=1)	Инф (n=2)	Ртк (n=1)	Тцм (n=11)	Этн (n=16)
Абатацепт (n=4)	-	1 (25,0%)	-	-	-	1 (25,0%)	2 (50,0%)
Адалимумаб (n=17)	4 (23,5%)	-	-	2 (11,8%)	1 (5,9%)	1 (5,9%)	9 (52,9%)
Голимумаб (n=9)	1 (11,1%)	7 (77,8%)	1 (11,1%)	-	-	-	-
Инфликсимаб (n=2)	-	-	-	-	-	1 (50,0%)	1 (50,0%)
Канакинумаб (n=8)	-	-	-	-	-	7 (87,5%)	1 (12,5%)
Тоцилизумаб (n=13)	1 (7,7%)	10 (76,9%)	-	-	-	-	2 (15,4%)
Этанерцепт (n=5)	1 (20,0%)	2 (40,0%)	-	-	-	1 (20,0%)	1 (20,0%)

Примечание: Аба – абатацепт; Ада – адалимумаб; Глм – голимумаб; Инф – инфликсимаб; Ртк – ритуксимаб; Тцм – тоцилизумаб; Этн – этанерцепт

Особенности дебюта, течения и терапии системной красной волчанки у детей

В исследование включены 72 пациента с СКВ, из них 53 (73,6%) женского пола, 19 (26,4%) мужского. Медиана возраста дебюта заболевания составила 12,5 лет (Q_1-Q_3 : 9,7–15,1). Медиана временного интервала от дебюта заболевания до верификации диагноза составила 4 мес. (Q_1-Q_3 : 1–9). Так, 34 пациентам (57,2%) диагноз был верифицирован в течение первых 6 мес. от дебюта заболевания, из них 20 пациентам – в первые 2 месяца. У 21 пациента (29,2%) срок верификации диагноза превысил 6 месяцев. Проанализированы факторы, влияющие на увеличение срока верификации диагноза. В 38,9% случаев ($n=28$) в дебюте заболевания устанавливались диагнозы, отличные от СКВ, ЮИА и реактивный артрит в 28,6% (8/28), атопический дерматит, экссудативная эритема, крапивница и аллергический васкулит – 17,8 (5/28), идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура – 10,7% (3/28). В дебюте заболевания в непрофильное отделение были госпитализированы 26 пациентов (36,1%). Лишь 24 пациента (33,3%) в дебюте заболевания были направлены на консультацию ревматолога.

Клиническая картина на момент верификации диагноза оценивалась в соответствии с диагностическими критериями SLICC 2012 (Таблица 7). Медиана числа критериев составила 4 (Q_1-Q_3 : 4–5). Статистически значимой связи между количеством критериев СКВ и сроком верификации диагноза с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена не получено ($p>0,05$).

Таблица 7 – Распределение пациентов в соответствии с наличием критериев диагностики системной красной волчанки SLICC, 2012 ($n=72$)

Критерий SLICC, 2012	Абс.	%
Острое поражение кожи	64	88,9
Хроническая кожная волчанка	27	37,5
Язвы слизистых оболочек в ротовой или в носовой полости	10	13,9
Нерубцовая алопеция	7	9,7
Артрит (синовит)	28	38,9
Серозит	10	13,9
Поражение почек	20	27,7
Нейропсихические поражения	4	5,6
Гемолитическая анемия	17	23,6
Лейкопения $<4,0 \cdot 10^9$	44	61,1
Тромбоцитопения $<100 \cdot 10^9/\text{л}$	45	62,5
Иммунологические критерии	72	100,0

Среди диагностических критериев у пациентов преобладало острое поражение кожи. Артрит отмечался у 38,9% пациентов и у ряда пациентов был расценен как дебют ЮИА. Более чем у половины пациентов отмечалась лейкопения и тромбоцитопения в дебюте. Иммунологические критерии имелись у всех пациентов и в основном были представлены положительным антинуклеарным фактором (свыше 1:160) и наличием положительных антител к двуспиральной ДНК.

Все пациенты получают базисную противовоспалительную терапию, причем 87,5% (n=63) из них комбинацию двух и более базисных препаратов. У 70,8% пациентов используется комбинация глюкокортикостероидов (ГК) и гидроксихлорохина, среди них 21 пациент дополнительно к данной комбинации получает микофенолата мофетил. Монотерапию одним БПВП получают 9 (12,5%) пациентов, из них 5 получают только ГК и 4 пациента – только гидроксихлорохин (Таблица 8).

Таблица 8 – Структура базисной противовоспалительной терапии пациентов с системной красной волчанкой (n=72)

Препарат	Абс.	%
Глюкокортикостероиды	68	94,4
Гидроксихлорохин	55	76,4
Микофенолата мофетил	32	44,4
Циклофосфамид	8	11,1

Сравнительно небольшая группа детей – 15 (20,8%) получает ГИБТ, где преобладает ритуксимаб – 11 (73,3%). Терапию белимумабом получают 4 (26,7%) пациента.

Особенности дебюта, течения и терапии юношеской системной склеродермии

В исследование включено 67 пациентов с ССД, из них 50 (74,6%) – женского пола, 17 (25,4%) – мужского. Медиана возраста дебюта ССД составила 8 лет (Q₁–Q₃: 6–10). Медиана временного интервала от дебюта заболевания до верификации диагноза составила 6 мес. (Q₁–Q₃: 2–12). В 25% случаев пациентам устанавливался неверный диагноз, что связано с большим разнообразием и неспецифичностью клинической картины ССД. Кожный синдром при системной склеродермии верифицирован как атопический дерматит у четырех пациентов, в двух случаях – как проявления витилиго, иные диагнозы встречались в единичных случаях. В дебюте заболевания лишь 15,4%

(n=10) пациентов были консультированы ревматологом, 41,5% (n=27) консультированы дерматологом.

Клиническая картина на момент верификации диагноза оценивалась в соответствии с диагностическими критериями системной склеродермии (Zulian F. et al., 2007) (Таблица 9). Большой критерий в виде проксимальной склеродермы/индурации кожи присутствовал у всех пациентов (100%). Медиана числа малых критериев составила 2 (Q₁–Q₃: 2–3). Статистически значимой связи между количеством малых критериев ССД и сроком верификации диагноза не получено (p=0,367).

Таблица 9 – Распределение пациентов в соответствии с наличием критериев диагностики системной склеродермии (n=67) (Zulian F. et al., 2007)

Критерии диагностики ССД		Абс.	%
Большой критерий: проксимальная склеродерма/индурация кожи		67	100
Малые критерии:			
Кожные проявления	Склеродактилия	7	10,4
Поражение периферических сосудов	Синдром Рейно Типичные изменения при капилляроскопии Дигитальные язвы	38	56,7
Поражение ЖКТ	Дисфагия Гастроэзофагеальный рефлюкс	57	85,1
Поражение сердца	Аритмия Сердечная недостаточность	1	1,5
Поражение почек	Острый склеродермический криз Впервые развившаяся АГ	3	4,5
Поражение легких	Легочный фиброз (КТ высокого разрешения/рентгенография) Снижение диффузионной способности легких <80% Легочная гипертензия	-	-
Неврологические проявления	Нейропатия Синдром запястного канала	1	1,5
Костно-мышечная система	Крепитация сухожилий Артрит Миозит	6	9,0
Наличие лабораторных маркеров	Антиядерные антитела Специфичные для ССД аутоантитела (антицентромерные, анти-Scl-70, антифибрилярные, анти-PM-Scl; антифибриллиновые, или антитела к РНК-полимеразе I и III)	46	68,7
Для установления диагноза ЮССД у пациента в возрасте младше 16 лет необходимо сочетание большого критерия (проксимальной склеродермы) и как минимум 2 из 20 малых критериев.			

Как видно из Таблицы 9, из малых критериев диагностики ССД наиболее часто у пациентов отмечалось поражение ЖКТ (85,1%) и изменения со стороны периферических сосудов (56,7%), также у большого числа пациентов (68,7%) определялись положительные лабораторные маркеры ССД, из них чаще были положительные антиядерные антитела (антинуклеарный фактор на Her2 с уровнем выше 1:160). По характеру ССД острое течение выявлено у 6 (9,4%) пациентов, подострое – у 56 (87,5%), хроническое – у 2 (3,1%).

Базисную противовоспалительную терапию получают 66 пациентов (98,5%), 1 пациент находится в безмедикаментозной ремиссии. Комбинацию двух и более базисных препаратов получают 50% пациентов (n=33). Чаще используется комбинация метотрексата с ГК– 45,4% (n=15) и микофенолата мофетила с ГК – 39,4% (n=13). Монотерапию одним БПВП получают также 50% пациентов (n=33), из них 24 пациента получают метотрексат, у 6 пациентов используется микофенолата мофетил и 3 пациента получают только терапию ГК. Структура БПВП пациентов с системной склеродермией представлена в Таблице 10.

Таблица 10 – Структура базисной противовоспалительной терапии пациентов с системной склеродермией (n=66)

Препарат	Абс.	%
Метотрексат	44	67,7
Глюкокортикостероиды	30	46,2
Микофенолата мофетил	19	29,2
Циклофосфамид	2	3,1
Гидроксихлорохин	1	1,5

Генно-инженерную биологическую терапию получают 4 пациента (5,9%), абатацепт и тоцилизумаб получают по 2 пациента.

Особенности дебюта, течения и терапии юношеского дерматомиозита

В исследование включено 26 пациентов с ЮДМ, из них 11 (42,3%) – женского пола, 15 (57,7%) – мужского. Медиана возраста дебюта заболевания составила 7 лет (Q₁–Q₃: 6–10). Медиана временного интервала от дебюта заболевания до верификации диагноза составила 2 мес. (Q₁–Q₃: 1–4). В 15,4% случаев (n=4) срок верификации составил более 6 мес., наибольший интервал между дебютом заболевания и верификацией диагноза составил 17 месяцев. Во всех случаях в дебюте у пациентов преобладал кожный синдром,

который расценивался как течение атопического дерматита. Дебют ЮДМ заподозрен только при прогрессировании миопатического синдрома, когда пациенты направлялись на госпитализацию в ревматологическое отделение.

Клиническая картина на момент верификации диагноза оценивалась в соответствии с диагностическими критериями ЮДМ (Tanimoto K. et al., 1995). Диагноз дерматомиозита верифицировался при наличии как минимум 1 из кожных критериев в сочетании с 4 критериями полимиозита. Медиана числа диагностических критериев составила 6 (Q_1 – Q_3 : 5–6). Статистически значимой связи между количеством диагностических критериев ЮДМ и сроком верификации диагноза не выявлено ($p=0,713$). Самым распространенным кожным поражением при ЮДМ являются гелиотропная сыпь – 57,7% и симптом Готтрона – 53,8%. Эти проявления ЮДМ зачастую имеют ведущее диагностическое значение и позволяют своевременно заподозрить дебют ЮДМ. Проксимальная мышечная слабость в конечностях наблюдалась у подавляющего большинства больных (84,6%), при этом поражение дыхательной и глотательной мускулатуры отмечалось гораздо реже – лишь у 30,8% детей у 4 пациентов (15,4%) отмечалось комбинированное поражение и скелетной, и гладкой мускулатуры. Поражение суставов развивалось лишь у четверти больных (26,9%). Важно отметить, что артрит при ЮДМ отличается недеструктивным характером течения, что имеет важное значение в дифференциальной диагностике с ЮИА. Системные признаки воспаления в виде повышения температура тела свыше $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ изолированно или в комбинации с повышением уровня СРБ/СОЭ отмечались у 61,5% пациентов. По характеру течения ЮДМ острое течение выявлено у 5 (19,2%) пациентов, подострое – у 19 (73,1%), первично-хроническое – у 2 (7,7%) пациентов.

Базисную противовоспалительную терапию получают все пациенты ($n=26$). Комбинацию двух и более базисных препаратов получают 88,5% пациентов ($n=23$). В доминирующем большинстве используется комбинация метотрексата в сочетании с ГК – 84,6% ($n=22$) пациентов. Монотерапию одним БПВП получают 11,5% пациентов ($n=3$), из них 2 пациента получают ГК, а 1 пациент – метотрексат. Структура БПВП пациентов с ЮДМ представлена в Таблице 11.

Генно-инженерную биологическую терапию получали 2 пациента (7,7%), препаратом выбора явился ритуксимаб.

Таблица 11 – Структура базисной противовоспалительной терапии пациентов с юношеским дерматомиозитом (n=26)

Препарат	Абс.	%
Глюкокортикостероиды	25	96,2
Метотрексат	23	88,5
Микофенолата мофетил	1	3,8
Циклоспорин А	1	3,8

Нормативная правовая база, регулирующая оказание медицинской помощи детям с ревматическими заболеваниями в Российской Федерации

Льготное лекарственное обеспечение детей с РЗ осуществляется согласно Постановлению Правительства Российской Федерации от 30.07.1994 № 890 «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения». Дети с ЮИА и СКВ могут бесплатно обеспечиваться следующими лекарственными препаратами: стероидные гормоны, цитостатики, противовоспалительные нестероидные препараты и другими. В данный перечень не входит генно-инженерная биологическая терапия, и при необходимости ее инициации ребенку необходимо оформление инвалидности. Пациенты с системной склеродермией, ювенильным дерматомиозитом и системными васкулитами не входят ни в одну из региональных льгот и без инвалидности не могут бесплатно обеспечиваться БПВТ и ГИБТ. Помимо этого, в данном Постановлении используются некорректные наименования заболеваний: ревматизм (в настоящее время обозначается как острая ревматическая лихорадка), ревматоидный артрит, который устанавливается в возрасте старше 16 лет. Данные неточности в применении терминов могут стать основанием последующего юридически значимого конфликта между врачом и проверяющим органом.

Анализ профильной нормативной правовой базы позволяет высказать предположение о необходимости пересмотра Постановления № 890, в котором рекомендуется скорректировать льготу: «Ревматизм, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, болезнь Бехтерева». Учитывая устаревшую терминологию, а также неполный охват ведущих РЗ в имеющейся формулировке, предлагаем формулировку заменить на следующую: «Ювенильный артрит, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, системная склеродермия, дерматомиозит, в том числе ювенильный, системные васкулиты, псориатический артрит, болезнь Бехтерева, острая ревматическая лихорадка».

Одновременно с этим необходимо скорректировать перечень лекарственных препаратов, подпадающих под обеспечение по данной льготе, удалив из него устаревшие препараты и добавив ГИБП, назначение которых предусмотрено стандартами оказания медицинской помощи детям с соответствующей патологией. Предложенные мероприятия позволят обеспечивать большую часть пациентов с ревматическими заболеваниями за счет средств региональных бюджетов, что позволит снизить число инвалидов как на региональном, так и на федеральном уровне.

Организация медицинской помощи детям с ревматическими заболеваниями

В период с 2012 по 2021 г. обеспеченность врачами-педиатрами участковыми сохраняется на уровне выше 9 (Рисунок 9). Тренд роста незначителен и составляет 0,02 и для Российской Федерации, и для ЦФО.

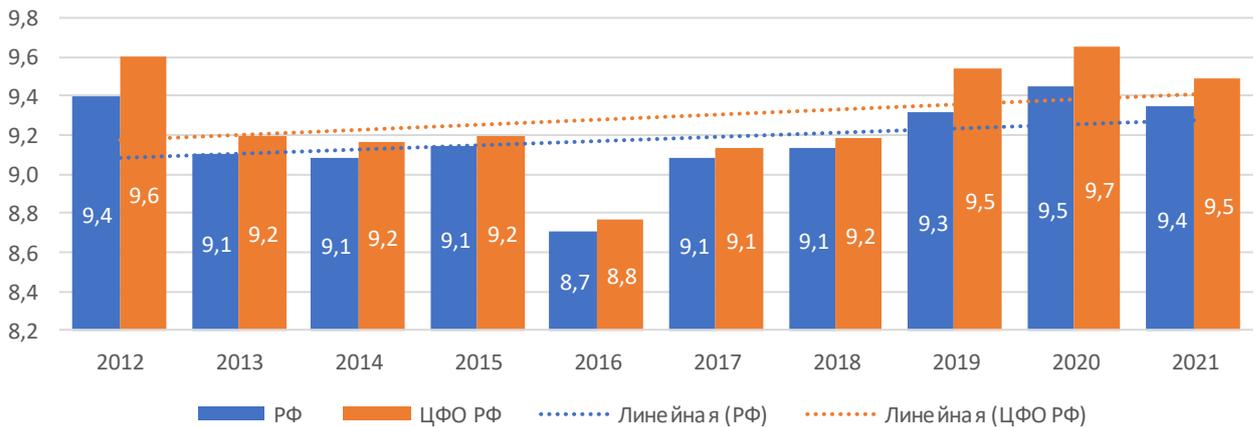


Рисунок 9 – Обеспеченность педиатрами участковыми на 10 000 детей (0–17 лет) в период с 2012 по 2021 г. в Российской Федерации и Центральном федеральном округе

Несмотря на то, что в 2012 г. Приказом министерства здравоохранения Российской Федерации N 441н от 25 октября 2012 года утвержден Порядок оказания медицинской помощи детям по профилю «ревматология», в период с 2012 г. не происходит значительного увеличения числа консультаций врача-ревматолога на 100 тыс. детей. По Российской Федерации в целом отмечается отрицательный тренд -15,9 с медианой 526 консультаций, по ЦФО 525 консультаций ревматолога на 100 тыс. детей с отрицательным трендом -4,4 (Рисунок 10).



Рисунок 10 – Число посещений ревматолога на 100 тыс. детей (0–17 лет) в период с 2012 по 2021 г. в Российской Федерации и Центральном федеральном округе

Также одним из показателей деятельности детской ревматологической службы является среднегодовое количество ревматологических коек для детей 0–17 лет. В период с 2014 по 2021 г. отмечается увеличение коечного фонда по профилю «ревматология» для детей по России на 0,9 на 100 тыс. детей с положительным трендом +0,1, по ЦФО – на 1,4 с положительным трендом 0,2 (Рисунок 11).

В 6 регионах ЦФО (1/3 от всего ЦФО) медиана числа коек на 100 тыс. детей равняется нулю, что крайне негативно может сказываться на диагностике и верификации ревматических заболеваний среди детей.



Рисунок 11 – Среднегодовое количество коек ревматологических на 100 тыс. детей (0–17 лет) в период с 2012 по 2021 г. в Российской Федерации и Центральном федеральном округе

Влияние организационных факторов на показатели заболеваемости ювенильным артритом и системными поражениями соединительной ткани у детей

В связи с тем, что первичная диагностика, а также дальнейшее динамическое наблюдение пациентов с ревматической патологией осуществляется врачами-педиатрами участковыми – проведен корреляционный анализ зависимости данного показателя с уровнем общей и первичной заболеваемости (Таблица 12).

Таблица 12 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи уровня заболеваемости ЮА (общей и первичной) от показателя «Обеспеченность педиатрами участковыми на 10 000 детей (0–17 лет)»

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Первичная заболеваемость ЮА на 100 тыс. детей (1–17 лет)	-0,033	Нет связи	0,641
Общая заболеваемость ЮА на 100 тыс. детей (1–17 лет)	-0,194	Слабая	0,006*

Примечание: * – полученные данные статистически значимы ($p < 0,05$)

Установлена слабая обратная связь. При увеличении показателя «Обеспеченность педиатрами участковыми на 10 000 детей (0–17 лет)» на 1 следует ожидать уменьшения показателя «Общая заболеваемость ЮА на 100 тыс. детей (1–17 лет)» на 4,997, что связано с более точной диагностикой ЮИА.

Проведен корреляционный анализ взаимосвязи уровня заболеваемости ЮА (общей и первичной) от показателя «Число посещений ревматолога на 100 тыс. детей (0–17 лет)» (Таблица 13).

Таблица 13 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи уровня заболеваемости ЮА (общей и первичной) от показателя «Число посещений ревматолога на 100 тыс. детей (0–17 лет)»

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Первичная заболеваемость ЮА на 100 тыс. детей (1–17 лет)	-0,189	Слабая	0,008*
Общая заболеваемость ЮА на 100 тыс. детей (1–17 лет)	-0,078	Нет связи	0,274

Примечание: * – полученные данные статистически значимы ($p < 0,05$)

Установлена слабая обратная связь. При увеличении показателя «Число посещений ревматолога на 100 тыс. детей (0–17 лет)» на 1000 следует ожидать уменьшения показателя «Первичная заболеваемость ЮА на 100 тыс. детей (1–17 лет)» на 2,0, что свидетельствуют о гипердиагностике ЮА на первичном уровне. В ходе корреляционного анализа поиска взаимосвязи уровня заболеваемости ЮА (общей и первичной) от показателя «Среднегодовое количество коек ревматологических на 100 тыс. детей (0–17 лет)» достоверно значимых результатов не выявлено.

Выполнен корреляционный анализ взаимосвязи уровня заболеваемости СПСТ (общей и первичной) от показателя «Обеспеченность педиатрами участковыми на 10 000 детей (0–17 лет)» (Таблица 14).

Таблица 14 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи уровня заболеваемости СПСТ (общей и первичной) от показателя «Обеспеченность педиатрами участковыми на 10 000 детей (0–17 лет)»

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Первичная заболеваемость СПСТ на 100 тыс. детей (1–17 лет)	0,197	Слабая	0,005*
Общая заболеваемость СПСТ на 100 тыс. детей (1–17 лет)	0,052	Нет связи	0,461

Примечание: * – полученные данные статистически значимы ($p < 0,05$)

Установлена слабая прямая связь. При увеличении показателя «Обеспеченность педиатрами участковыми на 10 000 детей (0–17 лет)» на 1 следует ожидать увеличения показателя «Первичная заболеваемость СПСТ на 100 тыс. детей (1–17 лет)» на 13,508. Высокий рост первичной заболеваемости СПСТ при отсутствии аналогичных данных по общей заболеваемости может свидетельствовать о гипердиагностике заболеваний из группы СПСТ, когда в дальнейшем диагнозы не подтверждаются и пациент не наблюдается динамически. Выполнен корреляционный анализ взаимосвязи уровня заболеваемости СПСТ (общей и первичной) от показателя «Число посещений ревматолога на 100 тыс. детей (0–17 лет)» (Таблица 15).

Таблица 15 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи уровня заболеваемости СПСТ (общей и первичной) от показателя «Число посещений ревматолога на 100 тыс. детей (0–17 лет)»

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Первичная заболеваемость СПСТ на 100 тыс. детей (1–17 лет)	0,018	Нет связи	0,799
Общая заболеваемость СПСТ на 100 тыс. детей (1–17 лет)	0,189	Слабая	0,007*

Примечания: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Установлена слабая прямая связь. При увеличении показателя «Число посещений ревматолога на 100 тыс. детей (0–17 лет)» на 100 следует ожидать уменьшения показателя «Общая заболеваемость СПСТ на 100 тыс. детей (1–17 лет)» на 3,3, в ходе консультации врача-ревматолога диагноз не подтверждается и пациент снимается с динамического наблюдения. Корреляционный анализ взаимосвязи уровня заболеваемости СПСТ (общей и первичной) от показателя «Среднегодовое количество коек ревматологических на 100 тыс. детей (0–17 лет)». Установлена слабая прямая связь ($p=0.020$). При увеличении показателя «Среднегодовое количество коек ревматологических на 100 тыс. детей (0–17 лет)» на 1 следует ожидать уменьшение показателя «Общая заболеваемость СПСТ на 100 тыс. детей (1–17 лет)» на 9,719, при увеличении доступности стационарной помощи по профилю «ревматология» пациентам с направляющим диагнозом из группы СПСТ, вероятно, диагноз в ходе обследования не подтверждается и пациент в дальнейшем снимается с динамического наблюдения.

Выявленные закономерности требуют разработки и проведения образовательных мероприятий среди врачей первичного звена по диагностике и маршрутизации пациентов при подозрении на ревматическое заболевание.

Организационно-методическая работа главных внештатных детских специалистов-ревматологов

В ходе работы проведено анкетирование главных внештатных специалистов (ГВС) регионов ЦФО Российской Федерации (18 человек). Более половины ГВС (61,1%) имеют стаж работы по специальности «Ревматология» 11 и более лет, 72,2% специалистов выполняют функции ГВС более 5 лет. Почти половина (44,4%) главных внештатных детских специалистов ЦФО имеют высшую квалификационную категорию, 33,3% имеют

ученую степень. При проведении анкетирования главных внештатных детских специалистов-ревматологов выявлено следующее:

1. Организационно-методический отдел при ГВС имеется только в одном регионе – г. Москва, который является структурным подразделением ГБУ НИИ Организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы.
2. Анализ заболеваемости в регионе проводится всеми ГВС ежегодно.
3. Алгоритм маршрутизации пациентов при подозрении на ревматическое заболевание имеется во всех регионах, также во всех регионах педиатры ознакомлены с данным алгоритмом.
4. В разработке нормативно-правовой документации по оказанию медицинской помощи детям принимали участие 38,9% ГВС (n=7).
5. Ознакомлены с положением о деятельности ГВС – 44,4% (n=8).
6. Образовательные мероприятия ГВС для ревматологов проводятся лишь в 7 регионах (38,9%), из них в 6 регионах – ежегодно. Образовательные мероприятия ГВС для педиатров проводятся в 11 регионах (61,1%), из них в 7 регионах – ежегодно.
7. Регулярный (1 и более раз в год) контроль оказания медицинской помощи, оказываемой ревматологами амбулаторно, проводится ГВС в 10 регионах (55,5%). Регулярный контроль оказания медицинской помощи, оказываемой ревматологами стационарно проводится ГВС в 11 регионах (61,1%).
8. Регулярный контроль оказания медицинской помощи, оказываемой педиатрами амбулаторно, проводится ГВС в 4 регионах (22,2%). Регулярный контроль оказания медицинской помощи, оказываемой педиатрами стационарно, проводится ГВС в 6 регионах (33,3%).

Результаты анкетирования свидетельствуют о недостаточном уровне знакомства ГВС с положением о деятельности ГВС в регионе. Положение о деятельности главного внештатного специалиста имеется лишь в 13 регионах (72%) ЦФО. При этом отсутствуют единые критерии, определяющие функционал ГВС. В связи с этим нами разработано типовое Положение о деятельности главного внештатного детского специалиста-ревматолога, которое позволит унифицировать требования к деятельности ГВС в регионах.

Клинико-экономический анализ применения генно-инженерной биологической терапии у детей с системным и полиартрикулярным вариантами ювенильного идиопатического артрита

Анализ стоимости терапии ГИБП проводился на основании реестра предельных отпускных цен производителя и оценивался отдельно для трех групп пациентов – в возрасте до 5 лет, от 6 до 11 лет и от 12 до 17 лет (включительно). Средний вес пациентов с ЮА составил 15, 27 и 52 кг соответственно. Также результаты анализа оценивались раздельно для больных полиартрикулярным и системным вариантами ЮИА согласно действующим клиническим рекомендациям и инструкциям по медицинскому применению.

Как видно из данных, представленных в Таблице 16, наименьшие расходы на годовой курс терапии полиартрикулярного варианта ЮИА отмечены в группе пациентов в возрасте до 6 лет, получавших ГИБП тоцилизумаб и этанерцепт, в возрастной группе от 6 до 11 лет – минимальная стоимость за годовой курс отмечается для этанерцепта и тоцилизумаба. В группе от 12 до 17 лет наименьшие расходы были у пациентов, получавших терапию препаратами этанерцепт и адалимумаб.

Аналогичные результаты с точки зрения курсовой стоимости лечения получены для схем лечения системного варианта ЮИА (Таблица 17) – в возрастной группе до 5 лет и от 6 до 11 лет наименьшая стоимость отмечается для препаратов этанерцепт и тоцилизумаб, а в группе от 11 до 17 лет – адалимумаб и этанерцепт. Стоит отметить, что использование этанерцепта при системном варианте ЮИА допустимо только в случае полного купирования системных проявлений заболевания и сохраняющегося суставного синдрома.

Таблица 16 – Режимы дозирования и стоимость ГИБП для пациентов с полиартрикулярным вариантом ЮИА

МНН	ТН	Форма выпуска	Стоимость упаковки	Режим дозирования	Возрастная группа	Стоимость курса (52 нед.)
Абатацепт	Оренсия	250 мг №1	14 610,92 Р	10 мг/кг после первой дозы на 2 и 4 недели и каждые 4 недели после этого	2–5 лет	не применяется
					6–11 лет	409 105,76 Р
					12–17 лет	613 658,64 Р
Адалимумаб	Хумира	40 мг №2	43 409,38 Р	40 мг раз в 2 недели	2–5 лет	564 321,94 Р
					6–11 лет	564 321,94 Р
					12–17 лет	564 321,94 Р
Голимумаб	Симпони	50 мг №1	48 203,57 Р	Для пациентов массой не менее 40 кг, 50 мг в один и тот же день месяца	2–5 лет	не применяется
					6–11 лет	не применяется
					12–17 лет	578 442,84 Р
Тоцилизумаб	Актемра	400 мг №1	35 174,98 Р	<30 кг 8 мг/кг раз в 4 нед.	2–5 лет	237 990,09 Р
		200 мг №1	18 306,93 Р		6–11 лет	333 186,10 Р
		80 мг №1	7 322,77 Р		12–17 лет	647 666,76 Р
Этанерцепт	Энбрел	50 мг №4	42 040,11 Р	0,4 мг/кг 2 раза в неделю или 0,8 мг/кг раз в неделю (разовая доза не более 50 мг)	2–5 лет	238 024,02 Р
		25 мг №4	21 020,05 Р		6–11 лет	273 260,65 Р
		10 мг №4	9 154,77 Р		12–17 лет	546 521,43 Р

Таблица 17 – Режимы дозирования и стоимость ГИБП для больных с системным вариантом ЮИА

МНН	ТН	Форма выпуска	Стоимость упаковки	Режим дозирования	Возрастная группа	Стоимость курса (52 нед.)
Адалимумаб	Хумира	40 мг №2	43 409,38 Р	40 мг раз в 2 недели	2–5 лет	564 321,94 Р
					6–11 лет	564 321,94 Р
					12–17 лет	564 321,94 Р
Канакинумаб	Иларис	150 мг №1	530 922,67 Р	4 мг/кг каждые 4 недели (разовая доза не более 300 мг)	2–5 лет	6 901 994,71 Р
					6–11 лет	6 901 994,71 Р
					12–17 лет	13 803 989,42 Р
Тоцилизумаб	Актемра	400 мг №1	35 174,98 Р	<30 кг 8 мг/кг раз в 4 нед.	2–5 лет	237 990,09 Р
		200 мг №1	18 306,93 Р		6–11 лет	333 186,10 Р
		80 мг №1	7 322,77 Р	>30 кг 10 мг/кг раз в 4 нед.	12–17 лет	647 666,76 Р
Этанерцепт	Энбрел	50 мг №4	42 040,11 Р	0,4 мг/кг 2 раза в нед. или 0,8 мг/кг раз в нед. (разовая доза не более 50 мг)	2–5 лет	238 024,02 Р
		25 мг №4	21 020,05 Р		6–11 лет	273 260,65 Р
		10 мг №4	9 154,77 Р		12–17 лет	546 521,43 Р

Совершенствование оказания медицинской помощи детям с ревматическими заболеваниями

Необходимо использовать унифицированный подход к диагностике и маршрутизации пациента на амбулаторном этапе, который позволит врачам всех уровней использовать единый стандарт, что даст возможность оптимизировать процессы направления и получения качественной консультации и помощи нуждающимся пациентам. Несоответствие или недостаточность имеющихся знаний у врачей-педиатров и врачей-специалистов требует разработки и проведения образовательных мероприятий по проблеме РЗ, что позволит избежать как гипердиагностики, так и поздней диагностики. В ходе данного исследования разработан перечень показаний для направления на консультацию детского специалиста-ревматолога, а также алгоритм первичной диагностики перед консультацией детского специалиста-ревматолога. С целью обоснованного направления пациентов на госпитализацию в ревматологическое отделение либо на ревматологические койки в непрофильном отделении разработан перечень показаний для госпитализации.

Основной задачей ведения ребенка с ревматическим заболеванием является достижение стойкой ремиссии или неактивной стадии болезни. В ходе исследования разработан алгоритм диспансерного наблюдения за детьми с ревматическими заболеваниями. Основной задачей динамического наблюдения является регулярная оценка эффективности и безопасности проводимой терапии. Ведущая роль в динамическом наблюдении отдается детскому специалисту-ревматологу амбулаторной сети. Также стоит отметить, что детский специалист-ревматолог амбулаторной сети является связующим звеном между детской городской поликлиникой, к которой прикреплен пациент, и ревматологическим отделением, если оно имеется.

ВЫВОДЫ

1. За период мониторинга (2012–2021 гг.) установлены различные тенденции уровней первичной заболеваемости ЮА: в Российской Федерации – стабилизация с медианой показателя 17 на 100 тыс. детей (Q1–Q3: 17–18) и незначительным отрицательным трендом (-0,08); в Центральном федеральном округе – незначительный рост с медианой 13 на 100 тыс. (Q1–Q3: 13–15) и положительным трендом (+0,26). По данным мониторинга общей заболеваемости ЮА, отмечается рост с уровня 64,8 до 82,7 случаев

на 100 тыс. детей по Российской Федерации с трендом +2,1 и с 53,1 до 83,3 случаев на 100 тыс. детей с трендом +3,4 в Центральном федеральном округе. Установлен стабильный рост инвалидности детей с ЮА в период с 2012 по 2021 г.: по Российской Федерации – в 2 раза, по ЦФО – в 2,3 раза. Установлена прямая связь зависимости роста инвалидности детей с юношеским артритом от уровня общей заболеваемости ($p < 0,001$).

2. За период мониторинга (2012–2021 гг.) установлена стабилизация уровня первичной заболеваемости СПСТ в Российской Федерации и Центральном федеральном округе, с медианой показателя 9 на 100 тыс. (Q_1 – Q_3 : 8–9 и 7–11 соответственно) с незначительным положительным трендом (+0,35 и +0,27 соответственно). В тот же период отмечается рост уровня общей заболеваемости СПСТ в Российской Федерации с 20,8 до 42 на 100 тыс. детей с положительным трендом +2,12 и с 21,9 до 82,5 на 100 тыс. детей в Центральном федеральном округе с положительным трендом +5,6. Отмечается рост инвалидности по причине СПСТ у детей, по Российской Федерации – в 1,2 раза, по Центральному федеральному округу – в 1,5 раза.

3. Выявлен высокий уровень первичной и общей заболеваемости СПСТ в Ивановской области по сравнению с иными регионами ЦФО, медиана уровня первичной заболеваемости в данном регионе за период с 2012 по 2021 г. составила 202 на 100 тыс. детей (Q_1 – Q_3 : 72–282) с положительным трендом +24,71, когда в тот же период по иным регионам медиана первичной заболеваемости не превышала уровня 11 случаев на 100 тыс. детей. Уровень общей заболеваемости СПСТ в Ивановской области к 2021 г. вырос до уровня 2611,8 на 100 тыс. (тренд +251,14) с медианой за десятилетний период – 1009 (Q_1 – Q_3 : 811–1773). Установлено, что на уровень заболеваемости в данном регионе влияет особенность интерпретации нозологий из группы СПСТ. При исключении показателей по Ивановской области уровни первичной и общей заболеваемости СПСТ в Российской Федерации и в ЦФО существенно ниже ($p < 0,05$).

4. В структуре вариантов ЮИА 52,4% случаев приходится на олигоартикулярный вариант, 32,1% – на полиартикулярный серонегативный по РФ вариант, 9,7% – на системный вариант, 3,8% – на энтезитный вариант, 1,1% – на полиартикулярный серопозитивный по РФ вариант и 0,9% – на псориатический вариант ЮИА. Выявлено, что наиболее ранний дебют ЮИА отмечался при системном, олигоартикулярном, полиартикулярном серонегативном по РФ вариантах, медиана дебюта приходится на возраст 4-х лет (Q_1 – Q_3 : 2–9; 2–7; 2–7 соответственно). Медиана дебюта ЮИА при

псориазическом и энтезитном вариантах составляет 12 лет (Q_1-Q_3 : 11–13; 10–13 соответственно), а при полиартикулярном серопозитивном по РФ варианте – 13 лет (Q_1-Q_3 : 11–13). Медиана интервала от дебюта заболевания до верификации диагноза при всех вариантах составила 2 месяца. Увеит выявлен у 11,9% пациентов с ЮИА ($n=145$). Частота увеита среди мальчиков составила 8,5% ($n=37$), среди девочек – 13,8% ($n=108$), при этом шансы возникновения увеита у девочек в 1,711 раз выше, чем у мальчиков: $OR=1,730$ 95% ДИ [1,167–2,563] ($p=0,006$). У 45 (31,0%) пациентов отмечалось одностороннее поражение глаз и у 100 (69,0%) детей – двустороннее.

5. Базисную противовоспалительную терапию получали 79,1% пациентов с ЮИА ($n=965$). Среди них в 86,9% случаев в качестве базисной противовоспалительной терапии использовался метотрексат, сульфасалазин использовался в 10,7% случаев. Генно-инженерную биологическую терапию получали 525 (43%) пациентов с ЮИА. Из них этанерцепт – 50,7%, адалимумаб – 23%, тоцилизумаб – 17,3%, абатацепт – 3,4%, голимумаб и канакинумаб – по 2,7% пациентов соответственно, инфликсимаб получали 0,2% пациентов. Общее количество назначений ГИБП первой и последующих линий составило 589 эпизодов у 525 пациентов, из них у 46 пациентов зарегистрировано 64 эпизода переключения или отмены препарата, что составило 10,9% от всех случаев назначения ГИБП. В структуре причин, послуживших основанием для переключения терапии, на вторичную неэффективность пришлось 57,8%, первичную неэффективность – 12,5%, непереносимость – 10,9%, увеит *de novo* – 9,4%. Отмена терапии по причине достижения ремиссии отмечена в 6,2% случаев. Имеется тенденция, что чаще пациенты переключались на адалимумаб (29,3%), а при отмене адалимумаба – на тоцилизумаб и голимумаб. В случае отмены тоцилизумаба при системном варианте ЮИА пациенты были переключены на терапию канакинумабом.

6. Медиана возраста дебюта СКВ составила 12,5 лет (Q_1-Q_3 : 9,7–15,1). Медиана временного интервала от дебюта СКВ до верификации диагноза составила 4 мес. (Q_1-Q_3 : 1–9). В 38,9% случаев ($n=28$) в дебюте заболевания устанавливались диагнозы, отличные от СКВ. Среди диагностических критериев СКВ у пациентов преобладало острое поражение кожи (88,9%). Артрит отмечался у 38,9% пациентов. Более чем у половины пациентов отмечались лейкопения и тромбоцитопения в дебюте заболевания. Иммунологические критерии имелись у всех пациентов и в основном были представлены положительным антинуклеарным фактором (свыше 1:160) и наличием положительных

антител к двуспиральной ДНК. По характеру СКВ преобладали пациенты с подострым течением – 67,7%, острое течение выявлено у 27,7%, первично-хроническое – у 4,6% пациентов. Все пациенты с СКВ получали базисную противоревматическую терапию, причем 87,5% – в комбинации двух и более препаратов. Генно-инженерную биологическую терапию получали 20,8% пациентов с СКВ (n=15). В структуре ГИБП преобладал ритуксимаб – 73,3% (n=11), на белимумаб пришлось 26,7% (n=4) случаев.

7. Медиана возраста дебюта ССД составила 8 лет (Q_1-Q_3 : 6–10). Медиана временного интервала от дебюта ССД до верификации диагноза составила 6 мес. (Q_1-Q_3 : 2–12). В 25% случаев (n=17) пациентам первоначально устанавливался неверный диагноз. В дебюте заболевания у всех пациентов отмечалась проксимальная склеродерма/индурация кожи, поражение ЖКТ отмечено у 85,1%, изменения со стороны периферических сосудов – у 56,7%, положительные лабораторные маркеры ССД были выявлены у 68,7% пациентов. По характеру ССД преобладали пациенты с подострым течением – 87,5% (n=56), острое течение выявлено у 9,4% (n=6), хроническое – у 3,1% пациентов (n=2). Базисную противоревматическую терапию получали 98,5% пациентов (n=66), причем половина из них получала терапию в комбинации двух и более препаратов. Генно-инженерную биологическую терапию получали 4 пациента с ССД (5,9%), абатацепт (n=2) и тоцилизумаб (n=2). ГИБТ получали только пациенты с острым и подострым течением ССД (p=0,016).

8. Медиана возраста дебюта ЮДМ составила 7 лет (Q_1-Q_3 : 6–10). Выявлены статистически значимые различия (p=0,037) возраста дебюта ЮДМ в зависимости от пола. Медиана возраста дебюта у лиц мужского пола приходится на более старший возраст – 8 лет (Q_1-Q_3 : 7–11) по сравнению с лицами женского пола – 6 лет (Q_1-Q_3 : 4–8). Медиана временного интервала от дебюта ЮДМ до верификации диагноза составила 2 мес. (Q_1-Q_3 : 1–4). Гелиотропная сыпь на верхних веках присутствовала у 57,7% пациентов в дебюте заболевания, симптом Готтрона – у 53,8% пациентов. Проксимальная мышечная слабость в конечностях наблюдалась у подавляющего большинства больных (84,6%), поражение дыхательной и глотательной мускулатуры – у 30,8% детей. Стоит отметить, что у 4-х пациентов (15,4%) отмечалось комбинированное поражение скелетной и гладкой мускулатуры. По характеру течения ЮДМ преобладали пациенты с подострым течением – 73,1% (n=19), острое течение выявлено у 19,2% (n=5), первично-хроническое – у 7,7% пациентов (n=2). Базисную противоревматическую терапию получали все

пациенты ($n=26$), причем в 88,5% случаев – в виде комбинации двух и более препаратов. Генно-инженерную биологическую терапию получали 2 пациента с ЮДМ (7,7%), препаратом выбора ГИБТ явился ритуксимаб. В зависимости от характера течения были установлены существенные различия ($p=0,011$), ГИБТ получали только пациенты с острым течением ЮДМ.

9. Выявлены недостатки в нормативно-правовой базе по регулированию льготного лекарственного обеспечения пациентов с ювенильным идиопатическим артритом и системной красной волчанкой, получающих генно-инженерную биологическую терапию и таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты, а также пациентов, страдающих системной склеродермией, юношеским дерматомиозитом, системными васкулитами, получающих любой вид противоревматической терапии.

10. Обеспеченность врачами-педиатрами участковыми в период с 2012 по 2021 г. в Российской Федерации и ЦФО колеблется от 8,7 до 9,7 на 10 тыс. детей, что ниже рекомендуемого норматива (12,5 на 10 тыс. детей). Наиболее низкие показатели обеспеченности педиатрами отмечаются в Орловской, Тульской, Липецкой областях, что затрудняет раннее выявление пациентов с ревматическими заболеваниями, их последующую маршрутизацию, качество динамического наблюдения, доступность первичной медико-санитарной помощи. Установлен отрицательный тренд показателей доступности первичной специализированной медицинской помощи (число консультаций детского специалиста-ревматолога на 100 тыс. детей – 15,9 в Российской Федерации и 4,4 в ЦФО), что также негативно влияет на качество диагностики ревматических заболеваний и дальнейшего динамического наблюдения.

11. В период мониторинга с 2014 по 2021 г. отмечалось увеличение коечного фонда по профилю «ревматология» с 2,9 до 3,8 на 100 тыс. детей в Российской Федерации (с трендом +0,1) и с 3,7 до 5,1 по ЦФО (с трендом +0,2), но обеспеченность койками различны в регионах. В двух регионах ЦФО (Калужской и Рязанской областях) к 2021 г. отсутствуют профильные койки, что может отрицательно сказываться на диагностике и верификации ревматических заболеваний среди детей, а также ранней инициации противоревматической терапии.

12. Выявлена недостаточная организационно-методическая работа главных внештатных детских специалистов-ревматологов. Так, с Положением о деятельности главного внештатного специалиста знакомы 44,4% ГВС, чуть более половины главных

специалистов осуществляли регулярный контроль за деятельностью ревматологов, работающих в амбулаторных (55,5%) и стационарных (61,1%) условиях. Регулярный контроль за деятельностью педиатров, работающих в амбулаторных и стационарных условиях, осуществляли 22,2% и 33,3% соответственно. Образовательные мероприятия для ревматологов проводили лишь 38,9% главных внештатных детских специалистов-ревматологов.

13. Проведенный клинико-экономический анализ применения генно-инженерных биологических препаратов при лечении полиартикулярного и системного вариантов ЮИА показал, что финансовые затраты на терапию ЮИА различаются в зависимости от возраста: наименьшие расходы на годовой курс терапии полиартикулярного варианта ЮИА отмечены в группе пациентов в возрасте до 5 лет и от 6 до 11 лет, получавших тоцилизумаб и этанерцепт. В группе от 12 до 17 лет наименьшие расходы были у пациентов, получавших терапию препаратами адалимумаб и этанерцепт. В терапии системного варианта ЮИА в возрастной группе до 5 лет и от 6 до 11 лет наименьшая стоимость отмечалась для тоцилизумаба. Основным критерием выбора ГИБП являются особенности клинической картины ювенильного идиопатического артрита.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью совершенствования системы оказания медицинской помощи детям с ревматическими заболеваниями предложить главному внештатному детскому специалисту-ревматологу Центрального федерального округа Российской Федерации утвердить и провести пилотный проект по внедрению в регионах ЦФО следующих разработанных документов:

- положение о главном внештатном детском специалисте-ревматологе регионов;
- перечень показаний для консультации детского специалиста-ревматолога;
- алгоритм первичной диагностики перед консультацией детского специалиста-ревматолога;
- перечень показаний для госпитализации в ревматологическое отделение;
- алгоритм диспансерного наблюдения за пациентами с ревматическими заболеваниями.

2. С целью улучшения доступности противоревматической, в том числе генно-инженерной биологической терапии, рекомендовать Правительству Российской

Федерации изменить формулировку льготы по группе заболеваний «Ревматизм, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, болезнь Бехтерева» на «Ювенильный артрит, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, системная склеродермия, дерматомиозит, в том числе ювенильный, системные васкулиты, псориатический артрит, болезнь Бехтерева, острая ревматическая лихорадка», включенной в Постановление Правительства Российской Федерации от 30.07.1994 № 890.

Необходимо скорректировать льготный перечень противоревматических препаратов с включением в него современных эффективных генно-инженерных препаратов на федеральном и региональном уровнях.

3. С целью оптимизации финансовых затрат на проведение генно-инженерной биологической терапии пациентам с полиартикулярным и системным вариантами ЮИА в разных возрастных группах, главным внештатным детским специалистам-ревматологам субъектов Российской Федерации рекомендуется учитывать данные проведенного клинико-экономического анализа. Это позволит повысить доступность данного вида высокочрезвычайно затратной терапии, снизить уровень инвалидизации пациентов и в отдаленной перспективе сохранить их трудоспособность.

4. Органам управления здравоохранением регионов Центрального федерального округа учитывать установленные тренды заболеваемости для планирования объемов первичной, первичной специализированной, специализированной помощи и ресурсов.

5. Органам управления здравоохранением Калужской и Рязанской областей рекомендовать рассмотреть вопрос о развертывании коечного фонда по профилю «ревматология» для детей.

6. Органам управления здравоохранением регионов рекомендовать увеличить государственный заказ на образование врачей первичного звена по программам повышения квалификации, направленным на повышение уровня знаний по проблеме ревматических заболеваний у детей.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Севостьянов, В.К.** Оптимизация порядка оказания медицинской помощи детям с ювенильным идиопатическим артритом в Москве / **В.К. Севостьянов, А.П. Голубева, Е.С. Жолобова** // **Проблемы стандартизации в здравоохранении.** – 2018. – № 1–2. – С. 25–30.

2. **Sevostyanov, V.** Structure of juvenile idiopathic arthritis according to the register of children with rheumatic diseases in the city of Moscow / **V. Sevostyanov, E. Zholobova** // *Pediatric Rheumatology*. – 2018. – Vol. 16. – No S2. – P. 52.
3. **Севостьянов, В.К.** Вопросы оказания специализированной ревматологической помощи детям в Центральном федеральном округе Российской Федерации / **В.К. Севостьянов, Е.С. Жолобова, О.В. Баранова, К.С. Поемшина, А.И. Полухина, А.С. Новиков, С.Л. Балашов** // **Вопросы практической педиатрии**. – 2019. – Т. 14. – № 3. – С. 90–96. [**Scopus**]
4. **Севостьянов, В.К.** Эпидемиология, структура ревматической патологии и противоревматической терапии у детей в Москве / **В.К. Севостьянов, Е.С. Жолобова, А.С. Новиков, А.И. Полухина, С.Л. Балашов** // **Вопросы практической педиатрии**. – 2019. – Т. 14. – № 5. – С. 95–101. [**Scopus**]
5. **Sevostyanov, V.** Prevalence of rheumatic pathology in children in the central federal district of the Russian Federation, structure of morbidity and therapy / **V. Sevostyanov, E. Zholobova, A. Golubeva, O. Baranova, K. Poyemshina, A. Polukhina** // *Ann Rheum Dis*. – 2019. – Vol. 78. – № S2. – P. 1454.
6. **Севостьянов, В.К.** Анализ увеита, ассоциированного с ювенильным идиопатическим артритом, по данным московского городского регистра детей с ревматическими заболеваниями / **В.К. Севостьянов, А.О. Давыдов, А.С. Новиков, А.И. Полухина, Ю.Ю. Разумов, С.Л. Балашов, Е.С. Жолобова** // **Вопросы практической педиатрии**. – 2020. – Т. 15. – № 4. – С. 86–91. [**Scopus**]
7. **Севостьянов, В.К.** Нормативно-правовая база, регулирующая оказание медицинской помощи детям с ревматическими заболеваниями в Российской Федерации / **В.К. Севостьянов, Ю.Ю. Разумов, И.А. Петрова, Е.П. Какорина, А.О. Давыдов, А.С. Новиков, С.Л. Балашов, А.И. Полухина, Е.С. Жолобова** // **Вопросы практической педиатрии**. – 2020. – Т. 15. – № 5. – С. 125–133. [**Scopus**]
8. Балашов, С.Л. Результаты аудита приема врача-ревматолога в условиях оказания первичной медико-санитарной помощи детям с проявлениями суставного синдрома / С.Л. Балашов, Ю.Б. Чайка, Е.В. Еронина, **В.К. Севостьянов, А.И. Рябцева, А.С. Новиков, В.Ю. Гарибян, Е.С. Жолобова** // **Вопросы практической педиатрии**. – 2021. – Т. 16. – № 4 – С. 62–67. [**Scopus**]

9. **Севостьянов, В.К.** Результаты пятилетнего мониторинга данных регистра детей с ювенильным идиопатическим артритом в Москве / В.К. Севостьянов, А.И. Рябцева, Е.П. Какорина, Н.В. Бабич, У.С. Севергина, С.Л. Балашов, А.С. Новиков, Ю.Ю. Разумов, П.С. Лотоцкая, Е.С. Жолобова // **Вопросы практической педиатрии.** – 2021. – Т. 16. – № 5. – С. 50–56. [Scopus]
10. **Sevostyanov, V.K.** Review of the worldwide epidemiological data of juvenile idiopathic arthritis / **V.K. Sevostyanov, I.I. Razumov, E.S. Zholobova** // *Pediatr Rheumatol.* – 2021. – Vol. 19. – № S1. – P. 42.
11. **Sevostyanov, V.K.** Review of the worldwide epidemiological data of systemic lupus erythematosus / **V.K. Sevostyanov, I.I. Razumov, E.S. Zholobova** // *Pediatr Rheumatol.* – 2021. – Vol. 19. – № S1. – P. 156.
12. **Севостьянов, В.К.** Результаты клинико-экономического анализа применения генно-инженерных биологических препаратов в терапии ювенильного идиопатического артрита / **В.К. Севостьянов, Н.В. Бабич, Е.П. Какорина, Е.С. Жолобова** // **Вопросы практической педиатрии.** – 2022. – Т. 17. – № 1. – С. 53–56. [Scopus]
13. **Севостьянов, В.К.** Эпидемиология диффузных заболеваний соединительной ткани у детей в Москве / **В.К. Севостьянов, Е.П. Какорина, Ю.Ю. Разумов, П.С. Лотоцкая, Е.С. Жолобова** // **Проблемы стандартизации в здравоохранении.** – 2022. – № 1–2. – С. 53–58.
14. **Севостьянов, В.К.** Клинико-эпидемиологический анализ юношеской системной склеродермии по данным Московского регистра детей с ревматическими заболеваниями / **В.К. Севостьянов, П.С. Лотоцкая, С.Л. Балашов, Д.Д. Россоха, А.С. Новиков, Н.С. Подчерняева, М.К. Осминина, Е.П. Какорина, Е.С. Жолобова** // **Проблемы стандартизации в здравоохранении.** – 2022. – № 5–6. – С. 49–58.
15. **Севостьянов, В.К.** Клинико-эпидемиологический анализ системной красной волчанки по данным Московского регистра детей с ревматическими заболеваниями / **В.К. Севостьянов, П.С. Лотоцкая, У.С. Севергина, Е.А. Левченкова, А.И. Рябцева, Н.С. Подчерняева, Е.П. Какорина, Е.С. Жолобова** // **Проблемы стандартизации в здравоохранении.** – 2022. – № 3–4. – С. 65–74.
16. **Севостьянов, В.К.** Анализ выживаемости генно-инженерной биологической терапии при ювенильном идиопатическом артрите / **В.К. Севостьянов, П.С. Лотоцкая,**

Н.В. Бабич, Д.Д. Рассоха, А.С. Новиков, С.Л. Балашов, Е.С. Жолобова // **Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.** – 2022. – Т. 101. – № 4. – С.55–63. [Scopus]

17. **Sevostyanov, V.** Analysis the survival of genetically engineered biological therapy in children with juvenile idiopathic arthritis / **V. Sevostyanov, P. Lototskaya, N. Babich, D. Rassoha1, E. Zholobova** // *Pediatric Rheumatology.* – 2022. – Vol. 20. – No S2. – P. 57.

18. **Sevostyanov, V.** Clinical and epidemiological analysis of systemic scleroderma according to the moscow register of children with rheumatic diseases / **V. Sevostyanov, P. Lototskaya, E. Zholobova** // *Pediatric Rheumatology.* – 2022. – Vol. 20. – No S2. – P. 188.

19. **Sevostyanov, V.** Clinical and epidemiological analysis of systemic lupus erytheis according to the moscow register of children with rheumatic diseases / **V. Sevostyanov, P. Lototskaya, E. Zholobova** // *Pediatric Rheumatology.* – 2022. – Vol. 20. – No S2. – P. 175–176.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БПВП – базисный противовоспалительный препарат

БПВТ – базисная противовоспалительная терапия

ГВС – главный внештатный специалист

ГИБП – генно-инженерные биологические препараты

ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия

ГК – глюкокортикоиды

ДБСТ – диффузные болезни соединительной ткани

Поли РФ (-) – полиартикулярный серонегативный по РФ вариант

Поли РФ (+) – полиартикулярный серопозитивный по РФ вариант

РЗ – ревматические заболевания

СКВ – системная красная волчанка

СПСТ – системные поражения соединительной ткани

ССД – системная склеродермия

ФНО – фактор некроза опухоли

ЦФО – Центральный федеральный округ

ЮДМ – юношеский дерматомиозит

ЮИА – ювенильный идиопатический артрит