

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

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

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор

Жолобова Елена Спартаковна

доктор медицинских наук, профессор

Какорина Екатерина Петровна

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	18
1.1. Эпидемиология ревматических заболеваний у детей	18
1.2. Структура ревматических заболеваний у детей и ее изменения в последние десятилетия	25
1.3. Особенности течения ревматических заболеваний у детей	28
1.4. Возможности и перспективы терапии ревматических заболеваний у детей...	36
1.5. Организация оказания медицинской помощи детям с ревматическими заболеваниями.....	48
1.6. Заключение по Главе 1	50
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	52
ГЛАВА 3. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ	74
3.1. Динамика заболеваемости юношеским артритом	74
3.2. Динамика инвалидности по юношескому артриту	77
3.3. Динамика заболеваемости системными поражениями соединительной ткани у детей	79
3.4. Динамика инвалидности по причине системных поражений соединительной ткани у детей	86
ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ ДЕБЮТА, ТЕЧЕНИЯ И ТЕРАПИИ ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА	88
4.1. Своевременность диагностики ювенильного идиопатического артрита и назначения противоревматической терапии	88
4.2. Структура ювенильного идиопатического артрита	91
4.3. Характер течения ювенильного идиопатического артрита	93
4.4. Увеит, ассоциированный с ювенильным идиопатическим артритом	97
4.5. Базисная противовоспалительная терапия ювенильного идиопатического артрита	98

4.6. Генно-инженерная биологическая терапия ювенильного идиопатического артрита	101
4.7. Выживаемость генно-инженерных биологических препаратов в терапии ювенильного идиопатического артрита	104
4.8. Клинический случай ребенка с ювенильным идиопатическим артритом	114
4.9. Заключение по Главе 4	116
ГЛАВА 5. ОСОБЕННОСТИ ДЕБЮТА, ТЕЧЕНИЯ И ТЕРАПИИ СИСТЕМНЫХ ПОРАЖЕНИЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ	
5.1. Особенности дебюта, течения и терапии системной красной волчанки у детей	119
5.1.1. Своевременность диагностики системной красной волчанки	119
5.1.2. Характер течения системной красной волчанки	121
5.1.3. Противоревматическая терапия системной красной волчанки у детей	125
5.1.4. Клинический случай ребенка с системной красной волчанкой	126
5.1.5. Заключение	129
5.2. Особенности дебюта, течения и терапии юношеской системной склеродермии	131
5.2.1. Своевременность диагностики системной склеродермии у детей	131
5.2.2. Характер течения системной склеродермии у детей	133
5.2.3. Противоревматическая терапия системной склеродермии у детей	137
5.2.4. Клинический случай ребенка с системной склеродермией	140
5.2.5. Заключение	142
5.3. Особенности дебюта, течения и терапии юношеского дерматомиозита	143
5.3.1. Своевременность диагностики юношеского дерматомиозита	144
5.3.2. Характер течения юношеского дерматомиозита	145
5.3.3. Противоревматическая терапия юношеского дерматомиозита	149
5.3.4. Клинический случай ребенка с юношеским дерматомиозитом	151
5.3.5. Заключение	154
5.4. Заключение по Главе 5	155

ГЛАВА 6. ОСОБЕННОСТИ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С РЕВМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ	157
6.1. Нормативная правовая база, регулирующая оказание медицинской помощи детям с ревматическими заболеваниями в Российской Федерации	157
6.2. Организация медицинской помощи детям с ревматическими заболеваниями.....	164
6.3. Влияние организационных факторов на показатели заболеваемости юношеским артритом и системными поражениями соединительной ткани у детей.....	171
6.4. Организационно-методическая работа главных внештатных детских специалистов-ревматологов	178
6.5. Результаты аудита приема врача-ревматолога в условиях оказания первичной медико-санитарной помощи детям с проявлениями суставного синдрома	180
6.6. Клинико-экономический анализ применения генно-инженерной биологической терапии у детей с системным и полиартикулярным вариантами ювенильного идиопатического артрита	182
6.7. Совершенствование оказания медицинской помощи детям с ревматическими заболеваниями.....	189
6.8. Заключение по Главе 6.....	195
ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	197
7.1. Сравнение результатов исследования по ювенильному идиопатическому артриту с данными литературы.....	197
7.2. Сравнение результатов исследования по системной красной волчанке с данными литературы	205
7.3. Сравнение результатов исследования по системной склеродермии с данными литературы	209
7.4. Сравнение результатов исследования по юношескому дерматомиозиту с данными литературы	211
7.5. Заключение по Главе 7.....	213

ВЫВОДЫ	214
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	220
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	222
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	223
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	226
ПРИЛОЖЕНИЕ А.....	261
ПРИЛОЖЕНИЕ Б	262
ПРИЛОЖЕНИЕ В.....	263
ПРИЛОЖЕНИЕ Г	265
ПРИЛОЖЕНИЕ Д.....	266
ПРИЛОЖЕНИЕ Е	267
ПРИЛОЖЕНИЕ Ж.....	268
ПРИЛОЖЕНИЕ И.....	269
ПРИЛОЖЕНИЕ К.....	270
ПРИЛОЖЕНИЕ Л.....	271
ПРИЛОЖЕНИЕ М.....	273
ПРИЛОЖЕНИЕ Н.....	274
ПРИЛОЖЕНИЕ П.....	275
ПРИЛОЖЕНИЕ Р	276
ПРИЛОЖЕНИЕ С.....	277
ПРИЛОЖЕНИЕ Т	278
ПРИЛОЖЕНИЕ У.....	279
ПРИЛОЖЕНИЕ Ф	280
ПРИЛОЖЕНИЕ Х.....	283
ПРИЛОЖЕНИЕ Ц.....	287
ПРИЛОЖЕНИЕ Ш	288
ПРИЛОЖЕНИЕ Щ	289
ПРИЛОЖЕНИЕ Э.....	291

ВВЕДЕНИЕ

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 [1; 82; 205; 228; 279]. Другие ревматические заболевания, составляющие гетерогенную группу диффузных болезней 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 [38].

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 [9]. 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 [36; 45; 89].

В связи с негативными последствиями заболеваемости ревматическими болезнями – финансовыми затратами на диагностику, лечение, прогнозируемыми

потерями общества от инвалидности и снижения социальной активности этой группы пациентов – вопросы организации ревматологической помощи детям, увеличение результативности ранней диагностики, внедрение современных методов лечения являются важными задачами, требующими пристального внимания со стороны медицинской общественности и государства [15; 166].

Нерешенные вопросы организации медицинской помощи детям с РЗ остаются в настоящее время большой проблемой. В первую очередь стоит отметить нехватку квалифицированных кадров в первичном звене, имеющих знания и опыт ранней диагностики и подбора противоревматической терапии, в том числе базисной и генно-инженерной биологической терапии; 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 [15; 43; 44; 106; 165].

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 [168].

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; вопросы частоты назначения базисных и генно-инженерных

биологических препаратов, структура противоревматической терапии; вопросы выживаемости генно-инженерной биологической терапии.

Становится очевидной необходимость увеличения доступности и оптимизации процесса 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 высокочувствительной терапии ревматических заболеваний 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 высокотратных 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: M30-M36).
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.

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.

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 «Общетерапевтические аспекты ревматологии» (Новосибирск, 2018); XII Научно-практической конференции с международным участием «Воронцовские чтения. Санкт-Петербург–2019» (Санкт-Петербург, 2019); VII Научно-практической

конференции «Общетерапевтические 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 ревматологическое 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).

Объем и структура диссертации

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

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология ревматических заболеваний у детей

При анализе эпидемиологической ситуации по РЗ в мире становятся очевидными существенные различия показателей распространенности и первичной заболеваемости в странах с разным уровнем экономического развития. Факторы, которые могут приводить к подобной гетерогенности данных, согласно некоторым исследованиям, следующие: трудности диагностики, использование разных классификаций, разных способов верификации заболевания и разных исходных популяций; кроме того, играют роль изменения условий жизни пациентов с течением времени и географическое расположение [76; 168; 184; 213]. Сводные данные по эпидемиологии ЮИА, согласно данным мировой литературы, отображены в Таблице 1.1.

Опубликованные данные популяционных исследований эпидемиологии РЗ у детей свидетельствуют о существенных различиях распространенности РЗ в разных группах населения. Так, в США распространенность и заболеваемость РЗ значительно (в 5–7 раз) выше среди коренного населения, чем среди белых американцев [184]. Есть сведения, что заболеваемость РЗ у афроамериканцев и азиатов ниже, чем среди лиц европеоидного типа [168]. Считается, что такая гетерогенность обусловлена (возможно) различиями в распределении аллелей лейкоцитарных антигенов, играющих роль в формировании генетической предрасположенности к РЗ [213]. Распространенность и структура РЗ у представителей белого населения и малых этнических групп Северной Америки существенно различается. На Аляске (с преимущественно коренным населением) распространенность ЮИА составляет 83 на 100 тыс. населения, первичная заболеваемость – 28–42,5 на 100 тыс. в год. В Канаде распространенность ЮИА у детей 0–17 лет оценивается как 53–115 на 100 тыс., 36 на 100 тыс. у коренного населения, у белого населения она ниже и составляет 20 на 100 тыс. детей. Распространенность ювенильной спондилоартропатии составляет 29 случаев на

100 тыс. населения у коренного населения Канады по сравнению с 3,7 случаями на 100 тыс. населения среди белых. Единственным фактом, обнаруженным в популяционных исследованиях, является некоторое снижение распространенности ЮИА в США в конце прошлого века (показатель распространенности ЮИА в 1980 г. составлял 94 пациента на 100 тыс. детей и 86 – в 1990 г. [168]).

Таблица 1.1 – Эпидемиология ЮИА по данным мировой литературы

Страна	Распространенность	Первичная заболеваемость	Исследователи, год исследования
Австралия	-	4,28	Huemer C. et al., 2001 [181]
Финляндия	-	19,5	Kaipainen-Seppänen O., Savolainen A. 2001 [191]
Германия	14,8	6,6	Von Koskull A. et al., 2001 [1775]
Исландия	-	15	Berntson L. et al., 2003 [180]
Израиль	-	8,8	Hashkes P.J., 2003 [171]
Тайвань	3,8	-	Huang J.L. et al., 2004 [172]
Польша	6,04	6,04	Wolny-Niedzielska A., 2005 [293]
Франция	19,08	3,2	Danner S. et al., 2006 [145]
Австрия	51,4	2,5	Martínez Mengual L. et al., 2007 [157]
Норвегия	43	14	Riise Ø.R. et al., 2008 [174]
Австралия	103	24	Australian Institute of Health and Welfare, 2008 [185]
Канада	-	17,8	Feldman E.D. et al., 2009 [160]
Франция	15,7	15,7	Solau-Gervais E. et al., 2010 [227]
Испания	39,7	6,9	Modesto C. et al., 2010 [177]
Сингапур	19,2	-	Tanya M. et al. [187]
Бангладеш	60,5	-	Azam S. et al., 2012 [121]
США	44,7	11,9	Harrold L.R. et al., 2013 [176]
Индия	48	-	Abujam B. et al., 2014 [114]
Италия	-	6,34	Marzetti V. et al., 2017 [133]
Германия	101,5	16,6	Thomschke S. et al., 2018 [278]
Швеция	-	12,8	Berthold E. et al., 2019 [122]
Бразилия	196	-	Schinkel V. et al., 2019 [231]
Россия, ЦФО	62,2	-	Севостьянов В.К., Жолобова Е.С., 2019 [15]

В США первичная заболеваемость ЮИА варьируется от 4 до 14 случаев на 100 тыс. детей в год; распространенность составляет от 1,6 до 86,1 случаев на 100 тыс. детей (0–17 лет) [188]. В другой развитой стране, Канаде, первичная заболеваемость РЗ в среднем составила для ЮИА – 4,7 и 1,7 для ДБСТ на 100 тыс. детей (0–17 лет). За период с 1981 по 2004 гг. существенной динамики заболеваемости в данной стране не наблюдалось [242]. Показатели заболеваемости

в этой стране остаются стабильными уже в течение двух десятилетий, причем интересно, что существует значительная разница показателей на территории Канады с непропорционально низкими уровнями в провинциях Альберта и Квебек (предположительно, за счет низкой заболеваемости у коренного населения) [204].

В странах Европы (на примере Австрии) первичная заболеваемость ЮИА составляет 4,28 на 100 тыс. детей. В целом эти данные аналогичны результатам исследований в других развитых странах с преимущественно белым населением [181]. В Норвегии ЮИА распространен с частотой 43 случая на 100 тыс. детей [106; 174].

Согласно данным национального исследования среди педиатрических отделений 1290 лечебных учреждений Японии, показатели первичной заболеваемости РЗ среди детей составили 1,6 на 100 тыс. детей. Считается, что уровни распространенности РЗ у жителей Азии – одни из самых низких в мире [163].

Эпидемиология РЗ в странах с низким уровнем экономического развития изучена недостаточно. Так, по приблизительным оценкам (точные статистические данные отсутствуют), первичная заболеваемость РЗ в Лагосе (Нигерия) составляет 1,5 на 100 тыс. населения, из них почти половина (49,1%) детей страдают ЮИА, и четверть – СКВ. Отметим, что средний возраст постановки диагноза составляет 14 лет, при этом верификация патологии происходит уже при наличии явной клинической симптоматики, то есть о ранней диагностике в данном случае речь не идет [257]. По всей вероятности, на такие низкие показатели заболеваемости влияют два главных фактора: низкая предрасположенность к РЗ людей негроидной расы и низкие уровни выявляемости РЗ в развивающихся странах.

Согласно принятому в Российской Федерации порядку ежегодного статистического учета заболеваемости детского возраста, отдельно случаи заболевания РЗ не регистрируются, а учитываются показатели заболеваемости болезнями костно-мышечной системы (БКМС), в которые входят почти все случаи поражения опорно-двигательного аппарата, в том числе иммуновоспалительного характера. Кроме учета общей заболеваемости БКМС и соединительной ткани в

статистических отчетах Министерства здравоохранения Российской Федерации отдельно регистрируется ЮИА (как наиболее социально значимое РЗ), спондилоартропатии (СП), а также выделены в отдельную группу диффузные болезни соединительной ткани, включающие СКВ, системную склеродермию, ювенильный дерматомиозит. Общая заболеваемость ЮИА, СП и ДБСТ составила в 2017 г. 59,5, 18,0 и 24,9 случаев, а первичная заболеваемость – 14,0, 6,3 и 9,1 случаев на 100 тыс. детей до 14 лет соответственно. Среди подростков (15–17 лет) эти показатели были значительно выше: 142,23, 59,8 и 32,5 (общая заболеваемость), 32,9, 5,3 и 8,4 (первичная заболеваемость) на 100 тыс. подростков соответственно.

СКВ у детей, занимающая среди белого населения второе место по распространенности в структуре РЗ, характеризуется общемировой распространенностью в среднем 3,3–8,3 (от 1,89 до 25,7) на 100 тыс. и ежегодной первичной заболеваемостью 0,3–0,9 на 100 тыс. детей. Сводные данные по эпидемиологии СКВ у детей, по данным мировой литературы, отображены в Таблице 1.2.

В Канаде распространенность СКВ составила 0,28 на 100 тыс. детей [204]. Показатели распространенности СКВ среди коренных народов Канады составили 8,8 случая на 100 тыс. человек, что значительно выше, чем 3,3 случая на 100 тыс. населения в группе, не относящейся к коренным народам. В США ювенильная СКВ регистрируется у коренного населения в 13,4 случая (95% ДИ: 10,4–17,2) на 100 тыс. по сравнению с 4,9 случаями (95% ДИ 4,5–5,3) на 100 тыс. белых детей. Согласно исследованиям, проведенным в Европе и Северной Америке, ежегодный показатель первичной заболеваемости детей с СКВ (<16 лет) составляет менее 1 на 100 тыс. человек [225]. В Австрии первичная заболеваемость СКВ составляет 0,48 на 100 тыс. детей (0–17 лет) [181].

В целом СКВ с дебютом в детском возрасте можно считать редким заболеванием. У белых детей СКВ встречается примерно в 10–15 раз реже, чем ЮИА. Средний возраст начала СКВ составляет 11–12 лет [26; 192; 200].

Таблица 1.2 – Эпидемиология СКВ по данным мировой литературы

Страна	Распространенность	Первичная заболеваемость	Исследователи, год исследования
Австралия	-	0,48	Huemer C. et al., 2001 [181]
Англия	-	0,8	Gardner-Medwin J.M. et al., 2002 [179]
Тайвань	6,3	-	Huang J.L. et al., 2004 [172]
Чехия	-	0,22	Dolezalová P. et al., 2004 [182]
Польша	-	0,32	Wolny-Niedzielska A., 2005 [293]
Колумбия	8,8	-	Houghton K.M. et al., 2006 [263]
Израиль	-	0,5	Uziel Y. et al., 2007 [217]
Гавайи	24	-	Kurahara D.K. et al., 2007 [290]
США	12,6	2,5	Lim S.S. et al., 2009 [269]
Сингапур	19,2	-	Tanya M. et al. [187]
США	9,73	2,22	Hiraki L.T. et al., 2012 [230]
Вьетнам	-	0,4	Dung N.T. et al., 2012 [189]
Оман	4,25	-	Abdwani R. et al., 2013 [164]
Новая Зеландия	-	0,52	Concannon A. et al., 2013 [269]
Австралия	-	0,32	Mackie F.E. et al., 2014 [273]
Италия	15,3	3,8	Tsiouni V. et al., 2015 [277]
Россия, ЦФО	0,7	-	Севостьянов В.К., Жолобова Е.С., 2019 [15]
Корея	6,92	2,76	Kwak S.G. et al., 2021 [198]

Влияние этнических особенностей на структуру РЗ было ярко продемонстрировано в эпидемиологическом исследовании, проведенном в китайской популяции. Среди детей до 16 лет была зарегистрирована распространенность СКВ 6,3 (95% ДИ 5,7–7,0) случаев на 100 тыс. детей, тогда как распространенность ЮИА была равна всего 3,8 (95% ДИ 3,3–4,3) на 100 тыс. детей. Таким образом, соотношение этих заболеваний в структуре РЗ противоположно соотношению в странах Запада [172]. В среднем при СКВ у детей соотношение заболевших лиц женского и мужского пола ниже, чем у взрослых, и составляет 3–5: 1 [252].

Сводные данные по эпидемиологии ССД у детей, по данным мировой литературы, отображены в Таблице 1.3.

Таблица 1.3 – Эпидемиология ССД по данным мировой литературы

Страна	Распространенность	Первичная заболеваемость	Исследователи, год исследования
Германия	-	0,136	Graham L.V. et al., 2016 [167]
США	0,28	-	Beukelman T. et al., 2018 [124]
Великобритания	1,7	0,29	Royle J.G. et al., 2018 [271]
Россия, ЦФО	0,6	-	Севостьянов В.К., Жолобова Е.С., 2019 [15]

Как видно из Таблицы 1.3, литературные данные по эпидемиологии ССД у детей весьма ограничены. Наиболее высокая распространенность и первичная заболеваемость ССД у детей отмечается в Великобритании [271]. В Центральном федеральном округе (ЦФО) Российской Федерации показатель распространенности ССД у детей крайне низкий – 0,6 на 100 тыс. детей, что свидетельствует о недостаточном выявлении данной патологии у детей [15].

Сводные данные по эпидемиологии ЮДМ, по данным мировой литературы, отображены в Таблице 1.4.

Таблица 1.4 – Эпидемиология ЮДМ по данным мировой литературы

Страна	Распространенность	Первичная заболеваемость	Исследователи, год исследования
США	-	0,32	Mendez E.P. et al., 2003 [286]
Чехия	-	0,19	Dolezalová P et al., 2004 [182]
Польша	-	0,25	Wolny-Niedzielska A., 2005 [293]
Тайвань	-	0,32	Kuo C.F et al., 2011 [178]
Россия, ЦФО	0,7	-	Севостьянов В.К., Жолобова Е.С., 2019 [15]

Как видно из Таблицы 1.4, литературные данные по эпидемиологии ЮДМ ограничены. Распространенность представлена только в исследовании по ЦФО Российской Федерации и составляет 0,7 на 100 тыс. детей [15]. Наибольший уровень показателя первичной заболеваемости описывается в исследованиях по Тайваню и США – 0,32 на 100 тыс. детей [178; 286]. В Европе на примере Чехии и Польши данный показатель ниже и составляет 0,19 и 0,25 на 100 тыс. детей соответственно [182; 293].

Официальные статистические данные зачастую не отражают истинной распространенности РЗ. В эпидемиологических исследованиях на взрослой популяции, проведенных в Российской Федерации, показаны существенные различия выявленных показателей и данных статистического учета. Авторы полагают, что эти расхождения связаны с недостаточной информированностью как пациентов, так и врачей первичного звена по вопросам диагностики и течения РЗ. Можно предположить наличие аналогичных проблем и в педиатрической практике [19].

В целом, говоря о глобальных тенденциях изменения состояния здоровья детей и подростков в последние десятилетия, наблюдается существенный рост негативного влияния различных факторов, в том числе антропогенных, на характер течения и структуру заболеваемости.

Существует мнение, что увеличение заболеваемости вирусными и бактериальными инфекциями, высокая психоэмоциональная нагрузка и стрессы, неблагоприятная экологическая обстановка приводят к формированию иммунного дисбаланса, который у детей с генетической предрасположенностью обуславливает развитие РЗ. Увеличение влияния перечисленных факторов провоцирует более раннее и тяжелое начало патологического иммуновоспалительного процесса, а также усложняет процесс лечения [110]. Более того, инфекционные факторы не только являются триггерами дебюта РЗ у детей, но и играют важную роль в патогенезе аутоиммунного процесса [102].

Установлено влияние психоэмоционального фактора в детском возрасте в развитии аутоиммунных нарушений [144]. Доказана роль модификации образа жизни, питания и нутритивной поддержки у детей и подростков в аспекте вторичной профилактики РЗ (снижение частоты и степени тяжести поражения скелета, сердечно-сосудистой системы, нарушений роста) [127].

В последние годы обсуждается роль дефицита витамина D в увеличении заболеваемости аутоиммунной, в том числе ревматической патологии. Витамин D обладает широким спектром биологических эффектов. Его роль в организме не ограничивается регуляцией гомеостаза кальция и фосфора, он также оказывает

антипролиферативное и дифференцирующее действие, обладает иммуномодулирующим и противовоспалительным эффектами, влияет на функции сердечно-сосудистой, мышечной и других систем. Витамин D имеет большое количество мишеней и задействован во множестве физиологических процессов, ввиду чего активно изучается его роль как фактора риска развития или, напротив, протектора при множестве заболеваний, в том числе ревматических. Устранение недостаточности/дефицита витамина D следует считать важным аспектом комплексного лечения больных с РЗ, поскольку это может способствовать не только снижению активности аутоиммунных процессов и воспаления, но и снижению риска развития коморбидной и сопутствующей патологии [62].

Кроме объективных факторов, влияющих на заболеваемость РЗ, нельзя забывать о возможном влиянии субъективных методов оценки эпидемиологической ситуации и, в частности, дизайна эпидемиологических исследований. Проводимые в последнее время более качественные исследования, возможно, дают более точные данные и изменяют показатели в сторону их увеличения [206].

Таким образом, в целом эпидемиологическую ситуацию по РЗ у детей в России нельзя считать благополучной. Более высокие показатели заболеваемости, недостатки учета и изучения структуры РЗ, эпидемиологических данных об относительно редко встречающихся в детском возрасте патологиях, до конца неясная роль факторов среды на развитие и течение РЗ диктуют необходимость инициирования дальнейших научных исследований в этой области.

1.2. Структура ревматических заболеваний у детей и ее изменения в последние десятилетия

В структуре РЗ первое место как по общемировым данным, так и по российским данным занимает ЮИА.

Структура разных вариантов ЮИА в детской популяции различается по данным ряда исследований. Согласно данным объединенного регистра США и

Канады Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA), в котором по состоянию на 2017 г. под наблюдением находилось 1192 пациента (еще 6600 пациентов находятся в архиве регистра), преобладающим вариантом является полиартикулярный серонегативный по ревматоидному фактору (РФ) вариант, на его долю приходится около 43% от всех пациентов с ЮИА. У 22% больных детей выявляется олигоартикулярный ЮИА (из них персистирующий у 13%, распространяющийся у 9%), системный вариант у 13% пациентов, полиартикулярный серопозитивный по РФ вариант у 8%, на долю энтезитного варианта приходится около 9%, псориатический ЮИА и недифференцированный артрит встречаются в 5% и 1% случаев соответственно [274].

По данным немецкого регистра Biologika in der Kinderrheumatologie (BIKER), ведущими формами ЮИА являются олигоартикулярная (30,4%) и полиартикулярный РФ-негативный ЮИА (29,8%). На энтезитный вариант приходится 16,4%. У 6,8% пациентов встречается системный ЮИА, у 6% – полиартикулярный РФ-позитивный вариант, псориатический вариант у 7,4% больных и у 3,2% детей – недифференцированная форма [266].

Анализ данных пациентов с ЮИА, включенных в многоцентровой регистр Российской Федерации, позволил структурировать распределение по вариантам ЮИА на территории страны. Так, наиболее часто встречающимся вариантом является олигоартикулярный ювенильный идиопатический артрит – на его долю приходится около 50% случаев заболевания. Дебют чаще всего наблюдается у детей в возрасте 1–5 лет, и в 85% случаев болеют девочки. Полиартикулярный ЮИА РФ-негативный встречается в 20–30% всех случаев ЮИА и может развиваться в любом возрасте в промежутке от 1 года до 15 лет. В 90% случаев встречается у девочек. На долю полиартикулярного ЮИА РФ-позитивного приходится от 3% до 10% всех случаев ЮИА. Как и в предыдущих вариантах заболевания, чаще страдают девочки (80%) в возрасте 8–15 лет. Артрит, ассоциированный с энтезитом, или ювенильный анкилозирующий спондилоартрит дебютирует, как правило, в позднем детском или подростковом возрасте (средний возраст – 11,7 года), чаще у мальчиков. В общей структуре вариантов ЮИА он

встречается примерно в 10,6% случаев. Системный ювенильный идиопатический артрит (сЮИА) развивается в 10–20% случаев у детей обоего пола с одинаковой частотой и в любом возрасте. Что касается ювенильного псориатического артрита (ЮПсА) и недифференцированного артрита (НА), то эти варианты течения болезни на данный момент встречаются реже других. На долю ЮПсА приходится не более 0,4% общей заболеваемости ЮИА, а на долю НА – около 1,1% соответственно [3; 59].

В Республике Башкортостан в структуре ЮИА преобладает олигоартикулярный вариант (40,6%) и полиартикулярный серонегативный по РФ вариант (29,3%) [13]. Системный вариант ЮИА диагностирован у 9,9% больных, артрит, связанный с энтезитом, – у 5,4%, псориатический артрит – у 0,7% больных. Удельный вес недифференцированных артритов составил 12,4% случаев. В исследование включено 443 ребенка (209 мальчиков и 234 девочки) в возрасте 0–17 лет [42].

По данным исследования, проведенного в Москве, из 752 пациентов в возрасте от 1 до 17 лет с установленным ЮИА на долю полиартикулярного РФ-негативного варианта приходится 37,6%, у 35,7% больных диагностирован олигоартикулярный вариант ЮИА, 11% детей страдают системным вариантом, и в 15,7% случаев выявлялись прочие формы ЮИА [93].

В Российской Федерации отмечаются волнообразные изменения структуры распространенности ревматических заболеваний, что может быть связано не с истинными изменениями, а с достижениями и проблемами диагностики РЗ. Масштабные исследования распространенности и заболеваемости СКВ в педиатрической популяции на территории Российской Федерации не проводились, официальные статистические данные отсутствуют [95].

В США в структуре РЗ доля ЮИА равна 49% [188]. В эпидемиологическом исследовании на гетерогенной популяции в США в 2009 г. уровень распространенности ЮИА на 100 тыс. человек составлял 44,7 (95% ДИ 39,1–50,2) [176]. В Европе ЮИА также является наиболее часто встречающимся

ревматическим заболеванием (49,5%), за которым следуют спондилоартропатии (33,6%) и СКВ (5,6%) [181].

В связи с тем, что клинические и эпидемиологические исследования ювенильного дерматомиозита и системной склеродермии у больных детского возраста сложны по причине небольшого числа пациентов и почти полного отсутствия ресурсов для отслеживания исходов заболевания, данные о распространенности этих патологий в структуре РЗ довольно ограничены.

По данным В.А. Denardo et al. (1994), среди 1742 пациентов детского возраста, у которых были диагностированы различные ревматические заболевания, дерматомиозит был установлен в 5% случаев, системная склеродермия – у 2% пациентов [149].

Аналогичная ситуация складывается при анализе показателей распространенности ССД и ювенильного дерматомиозита, которые составляют до 15% в структуре ревматической патологии в США, Канаде и Новой Зеландии [205]. Таким образом, у белого населения наиболее часто и с большим преобладанием встречается ЮИА, тогда как у коренного населения разница в показателях заболеваемости ЮИА, СКВ и других ДБСТ не так заметна. Каких-либо значительных изменений в структуре РЗ за последние десятилетия в странах Америки не наблюдалось.

1.3. Особенности течения ревматических заболеваний у детей

В течении ЮИА выделяют семь вариантов, которые имеют как объединяющие признаки, так и существенные различия, но в любом подтипе ЮИА ведущим симптомом является воспалительное поражение суставов [3; 9; 221; 267].

Для олигоартикулярного варианта характерно вовлечение в патологический процесс 1–4 суставов, преимущественно средних (лучезапястные, коленные, голеностопные) [3; 107; 214; 275].

При полиартикулярном РФ-негативном ЮИА поражаются как мелкие суставы конечностей, так и средние и крупные суставы, также возможно

поражение височно-нижнечелюстных суставов, при РФ-позитивной форме полиартикулярного варианта характерно симметричное поражение мелких суставов верхних конечностей [86; 214].

Для полиартикулярного РФ-позитивного ЮИА характерно преимущественное симметричное поражение пястнофаланговых и проксимальных межфаланговых суставов кистей, а также плюснефаланговых и межфаланговых суставов стоп. Для данного варианта ЮИА также характерно поражение лучезапястных суставов с довольно быстрым ограничением функции и формированием деформаций [100].

Артрит, ассоциированный с энтезитом, поражает преимущественно позвоночник и суставы нижних конечностей [3; 87]. Энтезитным вариантом ЮИА чаще страдают лица мужского пола [92].

При псориатическом варианте ЮИА суставной синдром сочетается с кожными проявлениями псориаза и/или сопровождается поражением ногтевых пластинок в виде синдрома наперстка или онихолизиса [104; 134].

Системная форма ЮИА характеризуется тяжелым течением с вовлечением в патологический процесс внутренних органов и систем. Для этого варианта типична высокая лихорадка, развитие эритематозной сыпи, лимфаденопатии, гепато- и спленомегалии, серозитов. Сыпь в большинстве случаев локализуется в области суставов, на лице, на ягодицах и конечностях, на боковых поверхностях тела. Характерной особенностью является отсутствие зуда и усиление сыпи на высоте лихорадки. В большинстве случаев выявляется лимфаденопатия всех групп лимфатических узлов, при этом лимфатические узлы остаются безболезненными, подвижными и неспаянными между собой. На любом сроке болезни возможно развитие поражений сердца – миокардита, перикардита, тампонады сердца [3; 220; 239; 261]. Жизнеугрожающим осложнением системной формы ЮИА является развитие синдрома активации макрофагов [3; 81; 168; 226].

Одним из основных внесуставных проявлений ЮИА является увеит, который в 9,2% случаев может привести к полной утрате зрения [18]. Частота развития увеитов, ассоциированных с иммунновоспалительными заболеваниями у детей,

находится в диапазоне 2–27% [40; 94]. Чаще всего увеит развивается на фоне суставного синдрома [7; 49; 139; 197; 229; 287].

В зависимости от локализации увеит подразделяют на передний (ирит, иридоциклит), средний или периферический и задний (хороидит, хориоретинит). Отдельно выделяют тотальное поражение сосудистой оболочки глаза – панувеит. Характерными особенностями увеита при ЮИА являются преимущественно симметричное поражения глаз, зачастую бессимптомное течение (выявляют случайно при плановом осмотре в щелевой лампе), в редких случаях развитие увеита предшествует суставному синдрому [94; 107].

Были опубликованы данные, основанные на анализе и оценке московского городского регистра детей с ЮИА, получающих генно-инженерную биологическую терапию, с целью изучения клинических и демографических данных детей, страдающих ЮИА с сопутствующим увеитом, оценены варианты течения увеита (активность воспалительного процесса, дебют увеита по отношению к дебюту суставного синдрома, одно- или двустороннее поражение глаз). В итоге авторами было сделано несколько выводов: доля детей, страдающих ЮИА с увеитом и находящихся на генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ), составляет 22,4%; дебют увеита в 3,8% случаев отмечался до появления суставного синдрома ЮИА, в 13,2% случаев – параллельно с ним, а в 83% случаев – после развития суставного синдрома; средний возраст дебюта ЮИА с увеитом составил 3,4 года (1,0–12,5 лет); на фоне проводимой терапии ГИБТ у 66% пациентов увеит находится в стадии ремиссии; подавляющее большинство пациентов (71,7%), страдающих увеитом, ассоциированным с ЮИА, получают терапию препаратом адалимумаб, что обусловлено высокой эффективностью данного препарата как по отношению к суставным проявлениям ЮИА, так и в отношении увеита [89; 93; 94].

Клиническая картина СКВ в детском и подростковом возрасте характеризуется полиморфизмом симптомов. В настоящее время для диагностики СКВ у детей используются диагностические критерии American College of Rheumatology – ACR, 1997 г. (чувствительность критериев составляет 83%,

специфичность – 96%) – и критерии, разработанные международным сообществом клиник системной красной волчанки – SLICC, 2012 г. (чувствительность критериев составляет 97%, специфичность – 84%). Основными проявлениями заболевания являются «волчаночная бабочка» на лице, фотосенсибилизация, наличие афт в ротовой полости, лихорадка, серозиты, поливисцериты (кардит, пульмонит, нефрит и др.), а также суставной, мышечный, сосудистый, церебральный и цитопенический синдромы. Также важными критериями диагностики СКВ является определение антинуклеарного фактора (АНФ), антител к двуспиральной ДНК, исследование уровня С3 и С4 системы компонента комплемента в сыворотке крови.

Частота встречаемости разных симптомов СКВ в детском возрасте различна. Так, поражение кожи наблюдается у 80–95% пациентов, волчаночная бабочка у 80% детей, из них у 40% в дебюте заболевания, поражение слизистых оболочек характерно для 30% пациентов. Артралгии встречаются у 90% заболевших, артрит – у 80–90%. Поражения почек в виде волчаночного нефрита (ВН) характерно для 70–75%, нарушения со стороны крови для 50–75%, поражение сердца для 52–89% пациентов. Поражение нервной системы характерно для 30–50% заболевших. Наличие серозитов в виде плеврита, перикардита, перитонита диагностируют у 30–50% больных [22]. СКВ может дебютировать как с поражения одного органа, так и с вовлечением сразу нескольких органов или систем. Поражения кожи при СКВ довольно разнообразны и могут варьировать от единичного эритематозного пятна до тяжелых буллезных высыпаний. Эти изменения нередко имеют ведущее диагностическое значение и позволяют вовремя заподозрить данную патологию. Типичным считается расположение подобных очагов на носу и щеках, что придает им очертание так называемой «волчаночной бабочки». Изменения суставов с вовлечением периартикулярных тканей на начальных стадиях заболевания проявляются в виде мигрирующих артралгий или неэрозивных артритов с сопутствующими тендинитами и тендовагинитами. Волчаночный нефрит по результатам исследования мочи и функции почек выявляется у 70–75% детей, но в то же время изучение полученных биоптатов указывает на тот факт, что почки

вовлекаются в патологический процесс почти во всех случаях СКВ. У подавляющего большинства детей ВН развивается в первые 5 лет от начала дебюта СКВ. Гематологические нарушения проявляются в основном развитием гемолитической анемии с ретикулоцитозом, также лейкопенией менее $4,0 \times 10^9/\text{л}$, лимфопенией менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$, а также наличием тромбоцитопении менее $100 \times 10^9/\text{л}$. Большую роль в диагностике СКВ играет определение в сыворотке крови положительного антинуклеарного фактора (АНФ на Her2 более 1/160), антител к двуспиральной ДНК, Sm-антигену, характерна также гипокомplementемия в виде снижения уровня C3 и C4 компонентов комплемента. Оценка активности заболевания проводится по индексам SLEDAI (The Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) и BILAG (The British Isles Lupus Assessment Group Index) [35]. Течение СКВ у детей чаще волнообразное, с чередованием периодов обострений и ремиссий. Для СКВ у детей характерно более острое начало, ранняя и интенсивная генерализация, менее благоприятный исход в отличие от взрослых пациентов [22; 28; 33; 34; 83; 117; 183; 195; 200; 209].

Системная склеродермия (ССД) представляет собой полисистемное прогрессирующее заболевание с характерными изменениями кожи, опорно-двигательного аппарата, вовлечением в патологический процесс внутренних органов, а также распространенными сосудистыми нарушениями по типу синдрома Рейно, которые в 95% случаев являются первыми проявлениями ССД [262]. Выделяют следующие клинические формы ювенильной ССД: диффузная кожная склеродермия, для которой характерно обширное и быстро прогрессирующее поражение кожи и внутренних органов; лимитированная кожная склеродермия, для которой характерно ограниченное уплотнение кожи и дистальных отделов конечностей, возможно поражение легких, развитие легочной артериальной гипертензии, также в рамках данной формы зачастую рассматривается крайне редкий вариант склеродермии без склеродермы, при данном варианте в патологический процесс вовлекаются только внутренние органы и не поражается собственно кожа; склеродермия в рамках перекрестных синдромов, когда у пациента присутствует сочетание двух и более системных заболеваний

соединительной ткани (ССД в сочетании с СКВ, ССД в сочетании с ЮДМ и т.д.) [22; 55; 56; 83].

Довольно частым признаком ювенильной ССД является синдром Рейно, он характерен для 75% пациентов, зачастую данный признак предшествует манифесту основной симптоматики в виде поражения кожи. Со стороны опорно-двигательного аппарата преобладают полиартриты с экссудацией и выраженным болевым синдромом; фиброзный интерстициальный миоцит и миопатии, остеолит и кальциноз преимущественно в области пальцев рук и ногтевых фаланг. Гипотония пищевода характерна для 75–90% случаев и проявляется в основном изжогой и нарушением глотания. Поражение почек встречается у 30% пациентов, легочная артериальная гипертензия развивается в 5–10% случаев. Большую роль в диагностике ССД играет определение в сыворотке крови положительного антинуклеарного фактора (АНФ на Her2 более 1/160), характерно для 81–97% пациентов, и анти-Scl-70, характерно для 28–34% пациентов, антицентромерные антитела не играют ведущей роли в лабораторной диагностике и встречаются лишь у 7–8% пациентов [22; 29; 55; 56; 61; 83; 99; 109; 193; 246; 276; 288].

Ювенильный дерматомиозит (ЮДМ) – относительно редкое, но достаточно тяжелое заболевание в структуре ревматической патологии детского возраста. Для клиники ЮДМ характерно наличие двух основных синдромов – миопатического и кожного. Для миопатического синдрома характерно преимущественное поражение поперечнополосатой мускулатуры мышц проксимальных отделов конечностей, сопровождающееся выраженным болевым синдромом и миастенией. Также возможно поражение мышц глотки с развитием дисфагии и дисфонии и дыхательной мускулатуры с развитием дыхательной недостаточности. Для кожного синдрома характерны симптом Готтрона (эритематозные высыпания над разгибательными поверхностями мелких суставов кистей) и признак Готтрона (эритематозные и лиловые пятна на коже разгибательной поверхности локтевых и коленных суставов), которые являются патогномоничными симптомами ювенильного дерматомиозита. Так же часто у пациентов с ЮДМ можно встретить эритему лица с лиловым оттенком и эритематозные высыпания на груди, шее,

верхней части спины и т. д. По мнению ряда авторов, отличительными особенностями данного заболевания у детей от такового у взрослых являются более выраженные миалгии и васкулиты, высокая частота развития тяжелого кальциноза и формирования устойчивых сухожильно-мышечных контрактур, а также вовлечение в патологический процесс дистальных мышц конечностей (особенно у детей младшего возраста) [46]. Стоит отметить, что у взрослых пациентов заболевание чаще протекает с клиникой полимиозита с редким наличием кожного синдрома. В лабораторной диагностике большое значение имеет повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), а также специфических для васкулита при ЮДМ – антител к кардиолипинам [22; 58; 63; 83; 146; 289; 292].

По данным D.P. Symmons (2002), около 58% пациентов с ревматологическими заболеваниями имеют минимум одно сопутствующее заболевание, и 25% – два и более сопутствующих заболеваний [260]. Сопутствующая патология у детей с РЗ значительно ухудшает прогноз и влияет на качество жизни, затрудняя подбор адекватной терапии [11].

На сегодня не существует общепринятых стандартов описания исходов РЗ, и большинство клиницистов и авторов как в отечественной, так и в зарубежной практике используют несколько параметров, к которым в первую очередь относятся степень активности заболевания, ремиссия, рентгенологические изменения, функциональная недостаточность [143; 202; 233; 234; 235; 238]. Некоторые зарубежные авторы в своих работах основное внимание уделяют показателям качества жизни больных с РЗ, основываясь на специально разработанные опросники для оценки функциональной недостаточности у детей с РЗ – Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ).

Для более корректного определения исхода заболевания у пациентов с РЗ необходимо длительное наблюдение за больными. Например, Н.Е Foster et al. (2003) в своей работе указывают, что степень функциональных нарушений и

анатомических изменений можно адекватно оценить только после 10-летнего периода наблюдения за пациентом [216].

По мнению Е.А. Галушко и соавторов (2011), которые наблюдали пациентов с целью выявить отдаленные последствия перенесенного ревматоидного артрита, каждому восьмому пациенту через 13 лет от дебюта заболевания необходимо эндопротезирование суставов [20].

В литературных источниках встречаются немногочисленные данные, отражающие исход РЗ именно в детском возрасте. Большинство авторов отслеживают пациентов в разные периоды, не разделяя их на возрастные категории [196; 216; 234; 264; 295].

Прогноз при РЗ у детей и подростков во многом зависит от возможности ранней диагностики, которая позволяет своевременно начать активную противовоспалительную терапию и предупредить развитие многих осложнений. Создание регистров пациентов, страдающих ревматическими заболеваниями, является необходимым для изучения клинических, научных и социальных проблем ревматологии, а также для изучения эффективности и безопасности фармакотерапии, применяемой для лечения РЗ [14; 27]. Это в первую очередь связано с широким внедрением новых генно-инженерных биологических препаратов и введением новой стратегии терапевтического подхода, так называемой концепции «лечение до достижения цели» (treat to target), целью которой является раннее назначение средств активной (а иногда и агрессивной) терапии для скорейшего достижения ремиссии. В России с 2005 г., после регистрации инфликсимаба – первого ГИБП, который представляет собой моноклональные антитела к фактору некроза опухоли, – начал работу Регистр биологической терапии ревматоидного артрита (Arbiter), который на данный момент, в связи с продолжающимся включением пациентов из разных программ, трансформировался в Общероссийский регистр больных артритом (ОРЕЛ) [51; 88]. В США с 2013 г. также функционирует регистр CARRA (Consolidated Safety Registry), содержащий информацию о более чем 8000 детей, страдающих РЗ, который обеспечивает эффективную систему фармаконадзора и позволяет

выявлять и фиксировать побочные реакции применения препаратов с целью дальнейшей минимизации рисков, связанных с их применением, и повышения эффективности проводимой терапии [118].

1.4. Возможности и перспективы терапии ревматических заболеваний у детей

Поиск эффективных средств лечения РЗ у детей является одной из приоритетных задач современной медицины. Безусловным достижением фармакотерапии ЮИА за последние годы стало смещение акцентов с нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и глюкокортикостероидов (ГКС), которые на сегодняшний день используются в основном как симптоматическая терапия РЗ, на базисные противовоспалительные препараты (БПВП) и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП).

R. Kochar et al. (2012) провели статистический анализ применения НПВП в популяции детей с ЮИА в разные временные периоды. Так, по их данным, в 1990-х годах препараты группы НПВП присутствовали в терапии пациентов с разными формами ЮИА в 92% случаев, в том числе в 70% в высоких дозах. Уже в 2003 г. эта цифра снизилась до 53%, а в 2008 г. – до 35%, что свидетельствует об эффективности применения препаратов базисной терапии и ГИБП, а также снижает вероятность развития побочных эффектов, ассоциированных с длительным применением НПВП в высоких дозах [148].

Е.И. Алексеева с соавторами (2016) ретроспективно проанализировали данные 384 детей с ЮИА, включенных в Регистр Союза педиатров России за период с 2002 по 2015 г., с целью изучить особенности и отметить основные тенденции лекарственной терапии данного заболевания. По данным исследования, средняя продолжительность приема НПВП с 2002 по 2015 г. снизилась соответственно с $81,5 \pm 115,3$ до $3,3 \pm 3,7$ месяца ($p < 0,001$), а средняя длительность приема ГКС в этот же период снизилась с $13,7 \pm 26,7$ до $5,0 \pm 3,8$ месяца ($p < 0,001$). Также авторами было отмечено, что с течением времени значительно возросла частота применения ГИБП – в период с 2002 по 2005 г. было зарегистрировано

только 8 назначений препаратов данной группы, а уже с 2011 по 2015 гг. было назначено 602 препарата 397 пациентам ($p=0,001$). Длительность заболевания с момента манифестации и до назначения иммунодепрессантов в период с 2002 по 2015 г. снизилась с $27,3 \pm 23,9$ до $1,0 \pm 0$ месяца ($p < 0,001$) [57].

Внедрение в клиническую практику в начале 2000-х гг. ингибитора фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) этанерцепта обозначило начало «эры» применения генно-инженерных биологических препаратов и дало возможность детям с РЗ, не откликавшимся на терапию базисными препаратами, выйти в ремиссию заболевания. С тех пор были разработаны, изучены и одобрены для применения в детской ревматологической практике ряд других ГИБП, в том числе абатацепт, адалимумаб, канакинумаб и тоцилизумаб, голимумаб, которые продемонстрировали свою эффективность при лечении разных вариантов ЮИА, а также предоставили возможность «переключать» терапию, если по каким-либо причинам была необходимость заменить препарат первой линии [159].

Стоит отметить, что в то же время глюкокортикостероиды активно используются в терапии диффузных болезней соединительной ткани по настоящее время.

Базисные препараты (синонимы – небиологические препараты, модифицирующие заболевание; болезнь-модифицирующие базисные препараты) реализуют свой эффект посредством подавления гиперактивации иммунной системы. Основным механизмом их действия является способность подавлять пролиферацию не только иммунокомпетентных клеток, но также фибробластов и синовиоцитов, что в свою очередь позволяет воздействовать на разные звенья аутоиммунного воспалительного процесса. Вместе с тем результаты применения современной базисной противовоспалительной терапии (БПВТ) пока еще нельзя назвать полностью удовлетворительными. Установлено, что даже в случае доказанной высокой клинической эффективности базисной терапии новые эрозии в суставах формируются у 30% больных в течение последующих 12 месяцев, а через 5 лет – примерно у 50% пациентов, что значительно повышает риск развития инвалидности [150].

J. Swart et al. (2018) проанализировали данные регистра Pharmachild/PRINTO и национальных регистров Германии (BIKER) и Швеции. По результатам исследования отмечено, что во всем мире наблюдается тенденция к использованию метотрексата (MT) в качестве основного БПВП. По данным регистров Pharmachild и BIKER, метотрексат занимал 84% в структуре базисной терапии, реже метотрексат назначался по данным регистра Швеции – 61% в общей структуре базисной терапии. Второе место в структуре БПВТ, по данным всех вышеуказанных регистров, занимает сульфасалазин: 10% – по данным Pharmachild, 6,9% – по данным BIKER и 3% – по данным регистра Швеции. Реже используются циклоспорин А (0,5–6,3%), лефлуномид (0,1–5,5%), гидроксихлорохин (1,1–3,4%), азатиоприн (1–3,9%) [222].

T. Beukelman et al. (2017), основываясь на данных совместного США и Канады регистра Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA), проанализировали лечение 1192 пациентов с ЮИА (Таблица 1.5) [360]. По данным регистра CARRA, базисную противовоспалительную терапию получали 56,8% пациентов (n=677) от всех включенных в регистр [106].

Таблица 1.5 – Структура базисной терапии ЮИА по данным регистра CARRA

Базисный противовоспалительный препарат	Количество пациентов (%), принимающих препарат
Метотрексат	556 (82,1%)
Лефлуномид	52 (7,7%)
Сульфасалазин	20 (3%)
Гидроксихлорохин	49 (7,2%)
Всего получающих БПВТ	677 (100%)

Как видно из Таблицы 1.5, в структуре БПВТ преобладало назначение метотрексата (82,1%), второе место в структуре БПВТ занимал лефлуномид (7,7%), третье место – гидроксихлорохин (7,2%); сульфасалазин, по данным регистра CARRA, получают лишь 3% пациентов. Стоит отметить, что по данным исследования того же регистра в 2012 г., противовоспалительную терапию получали 74% пациентов (2023 пациента из 2748), из них терапию метотрексатом – 95% пациентов, сульфасалазином – 11% пациентов, из них в 20% случаев

отмечалась комбинация метотрексата и сульфасалазина, лефлуномидом – 5% пациентов [118]. Возможно, снижение частоты назначения базисной противовоспалительной терапии на 17% связано с активным внедрением в детскую ревматологическую практику генно-инженерных биологических препаратов.

По данным исследования С.С. Притчиной, назначение монотерапии метотрексатом при ЮИА в период с 2011 по 2015 г. возросло с 74% до 81%. Также отмечается двукратное увеличение доли применения парентеральных форм (43,7% и 82,6% соответственно, $p < 0,05$) [72].

Метотрексат является одним из основных базисных препаратов в комбинации с ГКС при терапии системной склеродермии, ювенильного дерматомиозита [63].

В отечественной практике метотрексат также активно используется в рамках комбинированной терапии с ГКС, с целью индукции ремиссии при поражении кожи, суставном и миопатическом синдромах, а также при смешанных заболеваниях соединительной ткани и перекрестных синдромах [22; 55; 56; 83].

Метотрексат относится к группе антиметаболитов и ингибирует фолат-зависимые ферменты (в том числе дегидрофолатредуктазу), тем самым нарушая синтез ДНК в быстроделющихся клетках и не вызывая при этом необратимых поражений нормальной ткани [5; 50; 75].

В низких (10 мг/м^2 в неделю) и средних ($15\text{--}20 \text{ мг/м}^2$ в неделю) дозах МТ оказывает в основном противовоспалительный эффект посредством избыточного накопления аденозина [140]. Иммуномодулирующий эффект МТ проявляется при назначении средних и высоких (30 мг/м^2 в неделю, максимально до 40 мг/м^2) доз за счет влияния на синтез цитокинов, в результате чего происходит переключение синтеза с ИЛ-2 типа на ИЛ-10 тип. С другой стороны, МТ оказывает ингибирующее действие на продукцию коллагеназы и стромелизина, которые являются протеолитическими ферментами и играют существенную роль в деструкции суставов при РЗ [5; 129; 142; 153; 236; 265].

Активное внедрение метотрексата в детскую ревматологическую практику началось в 1980-х годах, когда немецкие исследователи Н. Truckenbrodt и R. Hafner

опубликовали результаты наблюдений за пациентами с системным вариантом ювенильного ревматоидного артрита, у которых наблюдалось значительное улучшение состояния при применении метотрексата [283].

Клинические исследования, целью которых было изучить эффективность применения метотрексата у детей с РЗ, показали, что снижение клинической выраженности симптомов под влиянием МТ проявляется через несколько недель с момента начала лечения у пациентов, которые ранее отвечали только на терапию ГКС [108; 129; 153; 208; 236; 294]. В ходе проведенных рандомизированных сравнительных исследований было показано, что МТ в дозе 10–15 мг/м² эффективнее, чем плацебо и чем другие препараты БПВТ [201; 208; 237].

Одно из самых масштабных мультицентровых рандомизированных исследований было проведено N. Ruperto et al. в 2004 году. В исследовании приняли участие 633 пациента с разными формами ЮИА, резистентными к ранее проводимой терапии метотрексатом в низких дозах. Больные были рандомизированы на получение средних (15–20 мг/м² в неделю) или высоких (30 мг/м² в неделю, максимально до 40 мг/м²) доз метотрексата перорально, подкожно или внутримышечно. В результате проведенного анализа данных авторы установили, что оптимальной в терапии ЮИА является доза МТ 15 мг/м² в неделю с подкожным способом введения, которая была эффективной у 72% пациентов. Также было показано, что эффективность терапии МТ в средних и высоких дозах одинакова, и увеличение дозы более 20 мг/м² в неделю нецелесообразно, поскольку не приводит к улучшению эффекта от проводимой терапии, но способствует увеличению частоты и тяжести развития побочных эффектов [112].

В июле 2018 г. в журнале *Pediatric Rheumatology* были опубликованы результаты проведенного в Милане заседания экспертов касательно рекомендаций по применению МТ для лечения ЮИА – *Methotrexate Advice and Recommendations on Juvenile Idiopathic Arthritis (MARAJIA)*. В ходе данного обсуждения с целью приведения к единому мировому стандарту применения МТ при ЮИА были сформулированы клинические и терапевтические рекомендации, некоторые из которых приведены ниже:

- МТ рекомендован в качестве препарата первой линии терапии при олигоартикулярной форме ЮИА (персистирующей на фоне приема НПВС и проводимой внутрисуставной стероидной терапии) и при системном артрите;
- мониторинг токсичности МТ посредством проведения клинических и лабораторных исследований следует осуществлять каждые 4–8 недель, а в последующем – каждые 12–16 недель в случае отсутствия факторов риска;
- рекомендуемая доза МТ 10–15 мг/м² в неделю;
- МТ преимущественно назначается перорально или подкожно один раз в неделю. При повышении дозы предпочтение отдается подкожному введению вследствие более высокой биодоступности;
- прием МТ может быть прекращен не ранее через 6 месяцев стабильной ремиссии;
- для снижения риска развития и выраженности побочных эффектов терапии МТ рекомендуется назначать фолиевую кислоту в дозе, равной 1/3 от дозы МТ, через 24 часа после применения МТ [207].

Альтернативными препаратами БПВТ, которые назначаются при наличии противопоказаний к МТ, плохой его переносимости или неэффективности, являются лефлуномид (не имеющий официального показания для использования у детей) и сульфасалазин. Антиревматическое действие лефлуномида основано на способности замедлять клеточный цикл путем ингибирования синтеза РНК и подавления активности митохондриального фермента дигидрооротат-дегидрогеназы, недостаток которого в свою очередь также приводит к нарушению синтеза молекул ДНК и РНК в лимфоцитах, обуславливая цитостатический эффект [25; 37]. Механизм противоревматической активности сульфасалазина обусловлен ингибцией фактора транскрипции NF- κ B, который играет существенную роль в регуляции синтеза многих цитокинов, принимающих участие в развитии иммунного ответа и воспаления [224; 259]. Препарат обладает как противовоспалительным, так и антибактериальными эффектами, что позволяет его использовать не только при ЮИА, но также при затяжном и часто

рецидивирующем течении реактивных артритов. Сульфасалазин является препаратом выбора при спондилоартропатиях [83].

Данные препараты обычно назначаются при неэффективности или непереносимости метотрексата, они демонстрируют хорошую клиническую эффективность, подтвержденную в исследованиях у детей с ЮИА [25; 137; 152; 199; 201; 243; 281].

Циклоспорин А (ЦиА) также применяется в терапии РЗ, однако значительно уступает по эффективности МТ. Ретроспективный анализ показал, что в 2011 г. комбинированная терапия МТ и ЦиА детям с ЮИА назначалась в среднем в 3,5 раза чаще, чем в 2015 г. (21% в сравнении с 6%) [72].

Циклофосфамид (ЦФ) представляет собой алкилирующий препарат, который обладает выраженным иммуносупрессивным действием с преимущественным угнетением активности В-лимфоцитов, применяется преимущественно у пациентов с тяжелым течением СКВ, ЮДМ, ССД с целью индукции ремиссии [63; 128; 241; 248].

Микофенолата мофетил (ММФ), являющийся эфиром микофеноловой кислоты, подавляет образование антител, ингибирует активацию мезангиальных клеток, избыточную продукцию коллагена и других матричных белков, снижает выработку ФНО- α и ИЛ-1 [255]. В настоящее время ММФ рассматривается в качестве альтернативы циклофосфамиду либо как препарат, который назначается после курса инфузий ЦФ. В исследованиях препарат демонстрирует высокую эффективность при волчаночном нефрите у пациентов с СКВ. На фоне терапии ММФ отмечается положительная динамика кожного и мышечного синдромов у пациентов с ЮДМ. Препарат эффективен в рамках комбинированной терапии с ГКС, в качестве индукции ремиссии у пациентов с кожным, миопатическим, суставным синдромами при ССД, а также демонстрирует хорошие результаты при поражении легких [63; 125; 156; 210; 211; 212].

Азатиоприн (АЗА), являющийся иммунодепрессантом из группы антиметаболитов, в ряде случаев используется для поддержания ремиссии у пациентов с волчаночным нефритом после инфузий ЦФ. Развитие побочных

эффектов в виде миелотоксичности и гепатотоксичности ограничивают применение азатиоприна в детской практике [130].

Гидроксихлорохин (ГХ), относящийся к группе антималярийных препаратов, используется при всех схемах терапии СКВ совместно с ГКС, также препарат нередко применяют для лечения кожного синдрома при ЮДМ [22; 83; 183; 200; 258].

Глюкокортикоиды (ГК) обладают мощным противовоспалительным эффектом, подавляя важнейшие факторы в патогенезе аутоиммунных заболеваний, в частности ЮИА и ДБСТ. Противовоспалительное действие кортикостероидов обусловлено следующими факторами: уменьшается проницаемость капилляров, что способствует снижению влияния медиаторов воспаления; подавляется активность фибробластов; происходит торможение хемотаксиса нейтрофилов в периферической крови. С внедрением в практику детских ревматологов генно-инженерных биологических препаратов применение ГК у пациентов с ЮИА стало ограниченным. В настоящее время данная группа препаратов используется при неэффективности препаратов базисной и генно-инженерной биологической терапии, а также при лечении экстраартикулярных проявлений системного варианта ЮИА [83; 100]. В то же время системное применение кортикостероидов является неотъемлемой частью терапии ДБСТ [63; 83].

По результатам анализа московского городского регистра детей с ревматическими заболеваниями было обнаружено, что БПВТ не дает должного эффекта у 39–41% пациентов с ЮИА [6]. Разработка и внедрение в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов стали настоящим прорывом в лечении ревматологической патологии у взрослых и детей [90; 91]. Благодаря ГИБП у многих пациентов с РЗ удалось добиться стойкой клинической и лабораторной ремиссии заболевания и предотвратить дальнейшее прогрессирование структурных изменений. Объективно положительным моментом применения ГИБП, значительно улучшающим физические и психологические аспекты жизни пациентов с РЗ, является, помимо высокой эффективности препаратов, также быстрое наступление терапевтического эффекта

[4; 12; 21; 254]. Однако около 10–30% пациентов не отвечают на терапию ГИБП, а 60% больных, у которых лечение было эффективным изначально, перестают отвечать на него с течением времени, что приводит к необходимости увеличивать дозу препарата или заменять один препарат другим [16; 253].

Согласно алгоритму, утвержденному ACR в 2011 г., терапией первой линии олиго- и полиартикулярной формы ЮИА должны быть ингибиторы ФНО- α , а при системной форме – анакинра и также ингибиторы ФНО- α , исходя из преобладания клинических (суставных или системных) проявлений болезни [118]. Однако в связи с тем, что в последнее время на рынок вышли новые препараты ГИБТ и накопился достаточно большой опыт их применения, данные рекомендации требуют пересмотра.

Структура применения ГИБП, по данным регистров Pharmachild/PRINTO, BIKER, CARRA и национального регистра Швеции, представлена в Таблице 1.6.

Таблица 1.6 – Структура генно-инженерной биологической терапии по данным международных регистров

Генно-инженерный биологический препарат	Pharmachild (n=8274)	BIKER (n=3990)	Регистр Швеции (n=3020)	CARRA (n=1192)
Этанерцепт	3600 (45,4%)	2467 (63,4%)	726 (37,1%)	273 (45,8%)
Адалимумаб	1778 (22,4%)	810 (20,8%)	657 (33,6%)	140 (23,5%)
Инфликсимаб	705 (8,9%)	68 (1,8%)	189 (9,7%)	44 (7,4%)
Тоцилизумаб	633 (8,0%)	281 (7,2%)	122 (6,3%)	59 (9,9%)
Абатацепт	420 (5,3%)	101 (2,6%)	80 (4,1%)	17 (2,9%)
Анакинра	339 (4,3%)	50 (1,3%)	48 (2,5%)	24 (4%)
Голимумаб	161 (2,0%)	63 (1,6%)	93 (4,8%)	7 (1,2%)
Канакинумаб	145 (1,8%)	39 (1,0%)	7 (0,4%)	29 (4,8%)
Ритуксимаб	103 (1,3%)	4 (0,1%)	20 (1,0%)	3 (0,5%)
Цертолизумаб	33 (0,4%)	4 (0,1%)	8 (0,4%)	-
Другие ГИБП	14 (0,2%)	4 (0,1%)	2 (0,1%)	-
Всего на ГИБТ	7931	3891	1952	596
Доля (%) от всех пациентов в регистре	95,8%	97,5%	64,6%	50%

Этанерцепт на сегодня является одним из самых хорошо изученных препаратов ГИБП, применяемым в терапии ЮИА [141; 158; 203; 268]. Он представляет собой растворимый рецептор к ФНО- α , который в свою очередь

играет одну из ключевых ролей в патогенезе ЮИА [118; 138; 247]. В клинической практике препарат начал применяться с 2000 г., а в России стал доступен для практикующих врачей в 2010 г. [108]. Согласно результатам проведенных обсервационных исследований по данным регистров, этанерцепт является самым часто назначаемым препаратом первой линии. Отмечена его преобладающая клиническая эффективность над ГИБП той же группы в терапии олиго- и полиартикулярных вариантов ЮИА [138; 151; 159; 254].

М.М. Костик с соавторами (2018) провели ретроспективное когортное исследование с целью оценить эффективность (достижение ремиссии) и безопасность применения этанерцепта у 152 детей с ЮИА. Достижение ремиссии определяли согласно критериям Wallace [291]; обострение устанавливали согласно критериям ACR Pedi. Также для комплексной оценки активности ЮИА использовали JADAS71 (71 – число оцениваемых суставов). Терапия включала в себя введение 0,8 мг/кг этанерцепта подкожно один раз в неделю в течение 6 месяцев и более (максимально 60 месяцев). При анализе полученных данных авторы установили, что ремиссия хотя бы однократно была достигнута у 58,8% пациентов, при этом количество больных, достигших ремиссии, напрямую коррелировало с длительностью терапии. Минимум один эпизод обострения в течение периода наблюдения отмечался у 14% детей. У 9,2% пациентов этанерцепт был отменен по причине неэффективности и была произведена смена препарата и тактика лечения, но в то же время не было зафиксировано серьезных побочных реакций на терапию, которые привели бы к преждевременному прекращению лечения. Таким образом, в данном исследовании были продемонстрированы высокая эффективность и долгосрочная безопасность применения этанерцепта у детей с ЮИА [79].

Адалимумаб (АДА) является моноклональным антителом к ФНО- α , которое, попадая в организм человека, предотвращает развитие цитокин-опосредованного ответа за счет связывания с молекулой ФНО- α . В результате этого взаимодействия снижается продукция воспалительных цитокинов, а также уменьшается активность нейтрофилов и эозинофилов. АДА, как и этанерцепт, назначается в основном

пациентам с олиго- и полиартикулярными вариантами ЮИА, преимущественно больным с сопутствующим увеитом. По данным британских регистров, 70% пациентов с увеитом получали терапию АДА, и только 5% больных с сопутствующим увеитом был назначен этанерцепт [159]. Похожие данные были приведены голландскими учеными – в проведенном ими исследовании АДА применяли у 71% больных ЮИА с увеитом, а этанерцепт только у 4% [16; 215]. По данным A.V. Ramanan et al. (2019), в настоящее время комбинация адалимумаба и метотрексата является эффективным методом лечения увеита, ассоциированного с ЮИА [116].

Тоцилизумаб, анакинра, а с 2017 г. и канакинумаб преимущественно назначаются пациентам с системной формой ЮИА [159]. Этот выбор обоснован патогенетическими механизмами, поскольку данные ГИБП являются ингибитором ИЛ-6 и ИЛ-1, а при системном варианте в плазме крови пациентов отмечается выраженное повышение именно этих интерлейкинов [111; 123; 147; 240; 284].

В ходе ряда исследований, проведенных М.М. Костиком с группой авторов, показаны долгосрочная эффективность и безопасность применения тоцилизумаба в терапии полиартикулярного варианта ЮИА [70; 71].

Белимумаб – специфический ингибитор белка, стимулирующего В-лимфоциты. Использование белимумаба возможно у пациентов с СКВ с высокой клинической и иммунологической активностью, без поражения почек. В исследованиях по эффективности белимумаба отмечено снижение общей активности заболевания, уменьшение частоты и тяжести обострений, уменьшение случаев вовлечения в процесс ранее не задействованных органов и систем [126].

Ритуксимаб – химерное моноклональное антитело, которое специфически связывается с трансмембранным антигеном CD20. Ритуксимаб имеет возрастные ограничения до 18 лет и может использоваться в детской практике только off-label по решению врачебной комиссии с учетом добровольного согласия законного представителя ребенка. Использование ритуксимаба включено экспертами Европейской антиревматической лиги (EULAR) в рекомендации по терапии СКВ с жизнеугрожающими проявлениями, а также у пациентов с волчаночным нефритом.

Эффективность ритуксимаба у детей с СКВ была оценена в исследовании L. Watson, M.W. Beresford, включающем 64 ребенка. Отмечено, что использование ритуксимаба достоверно снижает клиническую и лабораторную активность заболевания, в том числе при волчаночном нефрите [272]. Также в ряде исследований показана высокая эффективность ритуксимаба в терапии тяжелых форм системной склеродермии и дерматомиозита у детей [161; 218; 280].

На сегодня вопрос оптимального выбора и переключения терапии ГИБП является актуальной проблемой в детской ревматологии.

Е.С. Жолобова с соавторами (2018) провели исследование с целью проанализировать частоту назначений ГИБП пациентам с ЮИА и выявить частоту и основные причины переключения ГИБП. В исследование было включено 322 пациента с разными формами ЮИА, которые получали ГИБП. Пациенты были разделены на три группы, исходя из формы ЮИА: больные с системным ЮИА, пациенты с суставной формой ЮИА без увеита и пациенты с суставной формой ЮИА и сопутствующим увеитом. В качестве первого биологического препарата 177 больных (54,97%) получали этанерцепт; 51 пациент (15,84%) – адалимумаб; тоцилизумаб – 44 (13,66%); абатацепт – 39 (12,11%) и инфликсимаб получали 11 (3,42%) пациентов с ЮИА. Переключение на вторую линию терапии было произведено у 51 пациента (в 15,8% наблюдений), на третью линию терапии – у 13 пациентов (в 4,04% наблюдений), на четвертую линию – у 3-х пациентов (в 0,93% наблюдений). Среднее время с момента назначения первичного ГИБП и до переключения на вторую линию терапии составило $2,72 \pm 1,72$ года. Наиболее частыми причинами смены первичного препарата являлась неэффективность лечения – в 32 случаях (9,9%), присоединение или обострение увеита – у 7 пациентов (2,2%); у 6 больных (1,9%) смена препарата была произведена из-за дефицита ГИБП по месту жительства; у 5 пациентов (1,6%) переключение было вызвано развившимися побочными эффектами терапии (инфузионные реакции, туберкулез внутригрудных лимфатических узлов); у 1 пациента смена препарата была связана с выходом в ремиссию [16].

Безусловно, внедрение в клиническую практику ГИБП вывело лечение РЗ на новый уровень. Однако необходимо помнить, что главной целью терапии при аутоиммунных заболеваниях является достижение полноценной ремиссии, а не только клинического улучшения, что пока удастся достичь только у части пациентов с РЗ. Кроме того, терапия ГИБП на сегодня остается не исцеляющим методом и обычно работает, только пока применяются препараты [245; 285]. При раннем назначении ГИБП стало возможным достижение безлекарственной ремиссии [282].

1.5. Организация оказания медицинской помощи детям с ревматическими заболеваниями

Большой прогресс в развитии и совершенствовании терапевтической помощи детям с РЗ по всему миру был достигнут после принятия в США Закона об улучшении фармакотерапии в педиатрии и принятии на территории Европейского союза специфического законодательства для разработки лекарств для детей (Педиатрический регламент). Этот закон, по сути, обязывает фармацевтические компании проводить исследования лекарств с участием детей. Сформировавшаяся Организация по проведению международных исследований в области педиатрической ревматологии (PRINTO), которая на сегодня объединяет более 50 стран по всему миру, и Совместная исследовательская группа по педиатрической ревматологии (PRCSG), базирующаяся в Северной Америке, инициировали разработку новых методов лечения детей с РЗ и, в частности, с ЮИА. Российская Федерация принимает активное участие почти во всех клинических исследованиях биологических препаратов для детей, благодаря чему в настоящее время для применения детьми зарегистрированы некоторые ГИБП, которые раньше были доступны только для взрослых. Все препараты, которые используются для лечения детей с РЗ, одобрены такими регулирующими органами, как Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) и Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) [219].

Ключевым моментом в организации помощи детям с РЗ стало формирование международных Регистров – систем клинического мониторинга популяций пациентов, объединенных по признаку заболевания или проводимой терапии [41]. Ведение таких Регистров позволяет наблюдать за состоянием пациентов в динамике, оценивать эффективность и безопасность терапии, определять структуру заболевания, инвалидности, распространенности разных форм РЗ, формировать план закупок лекарственных препаратов и медицинского оборудования [48; 53; 59; 93]. Длительный опыт ведения Регистра детей с ювенильными артритам имеет в Республике Башкортостан. Авторами установлено, что Регистр играет большую роль как инструмент оценки эпидемиологии ювенильного артрита (ЮА) и его структуры, мониторинга эффективности и безопасности терапии, расчета потребности в необходимых ресурсах на льготное лекарственное обеспечение [42; 48]. Внедрение в практику детской ревматологической службы г. Москвы в 2015 г. единого регистра детей с ревматическими заболеваниями позволило оптимизировать работу по динамическому наблюдению за пациентами с РЗ, в т. ч. своевременно отслеживать течение болезни, мониторировать проводимую противоревматическую терапию [80; 88; 89; 93].

В последние годы ведется активное формирование федерального Регистра больных юношеским артритом, разработанного Союзом педиатров России, который позволяет мониторировать количество пациентов, их демографические показатели, течение и исходы заболевания, применяемые лекарственные препараты и их эффективность [2].

Однако несмотря на то, что в последнее время был достигнут значительный прогресс в лечении детей с РЗ, в том числе применение ГИБП и формирование Регистров, организация медицинской помощи детям с ревматологической патологией остается по-прежнему актуальной проблемой во всем мире.

Большое значение имеет время от начала первых клинических проявлений заболевания до постановки правильного диагноза, что позволяет начать

необходимое лечение. Именно своевременная диагностика РЗ у детей зачастую определяет дальнейшее течение и прогноз заболевания.

Е.И. Алексеева с соавторами (2015) провели ретроспективное исследование с целью изучения сроков постановки системного ЮИА после дебюта заболевания на основании данных, полученных из Общероссийского регистра Союза педиатров России. По приведенным данным, ни у одного из 384 детей с системным вариантом ЮИА диагноз не был установлен в первые 6 недель с начала жалоб, даже несмотря на тот факт, что суставные проявления наблюдались с первых дней у 45% детей. В специализированное ревматологическое отделение были госпитализированы всего 1,8% пациентов, в кардиологическое – 13%, в отделение общего педиатрического профиля – 49,5%. При этом 65,1% пациентов был поставлен первичный диагноз «инфекционное заболевание». Средняя продолжительность периода от постановки диагноза до госпитализации в специализированный ревматологический стационар составила до 138 месяцев, причем 50% пациентов были переведены без диагноза [59].

L. Aoust et al. (2017) проанализировали истории болезней 67 детей с ЮИА, находившихся на лечении в больнице Ле-Кремлин-Бисетр в период с июля 2002 по январь 2015 года. Авторы установили, что среднее время с момента первых клинических проявлений заболевания до постановки диагноза ЮИА составило 3 месяца. Первыми врачами, к которым пациенты обратились с жалобами в 52% случаев, были врачи скорой медицинской помощи и только в 3% случаев – детские ревматологи. Первичные диагнозы врачей звучали как «реактивный артрит» или «септический артрит». Только у 25% пациентов изначально был поставлен верный диагноз – ювенильный идиопатический артрит [279].

1.6. Заключение по Главе 1

Таким образом, по результатам проведенного обзора современной литературы можно сделать вывод, что показатели общей и первичной заболеваемости значительно отличаются в разных странах и регионах. Вероятно,

это связано с разными географическими, климатическими и этническими особенностями.

Имеющиеся данные по структуре ЮИА показывают, что основная доля приходится на олигоартикулярный и полиартикулярный серонегативный по РФ варианты, на которые приходится в совокупности 60–70% случаев. Крайне мало данных, демонстрирующих характер течения ревматических заболеваний у детей.

При изучении особенностей терапии ЮИА можно отметить следующее: по данным большинства исследований, в структуре базисной противоревматической терапии преобладает метотрексат, а в структуре генно-инженерной биологической терапии – препараты из группы ФНО- α (этанерцепт, адалимумаб, голимумаб). Почти отсутствуют данные по структуре терапии диффузных болезней соединительной ткани у детей (СКВ, ССД, ЮДМ).

Помимо общенаучных, сохраняются и проблемы организационного характера, связанные с эпидемиологическим учетом пациентов с РЗ, доступностью специализированной ревматологической помощи, ранним выявлением пациентов в дебюте заболевания и своевременным назначением противоревматической терапии, а также последующим динамическим наблюдением.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационная работа выполнена на базе 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 (заведующие кафедрами – д.м.н., профессор Н.А. Геппе; д.м.н., проф. С.И. Эрдес) в период с 2018 по 2023 год.

Базами исследования явились: городской центр детской ревматологии (ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ»), Сеченовский центр материнства и детства ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Государственное бюджетное учреждение города Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», детские городские поликлиники Восточного, Юго-Восточного, Центрального административных округов г. Москвы.

Проведены следующие виды исследований:

- эпидемиологическое;
- социологическое;
- наблюдательное аналитическое поперечное;
- анализ выживаемости;
- клинико-экономический анализ.

Методы сбора материалов: статистический, социологический, контент-анализ, собственные наблюдения, выкопировка информации из медицинских документов.

Объект исследования: пациенты с установленным ревматическим заболеванием (ЮИА, СКВ, ЮДМ, ССД), в возрасте от 0 до 17 лет.

Предмет исследования: распространенность и первичная заболеваемость ЮИА, СПСТ; 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 РЗ; стоимость лекарственного обеспечения генно-инженерными биологическими препаратами.

В рамках диссертационного 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). В исследование не включалось изучение скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи и паллиативной медицинской помощи.

Программа исследования оптимизации оказания медицинской помощи детям с ювенильным идиопатическим артритом в Москве представлена в Таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Программа исследования мониторинга детей с ревматическими заболеваниями и совершенствования оказания специализированной медицинской помощи

Задача	Методы сбора и обработки и информации	Единицы наблюдения и их объем	Документы
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 г. по регионам, установить влияние организационных и клинических факторов.	Контент-анализ официальных статистических данных; эпидемиологический анализ; статистический анализ.	1) Среднегодовая численность детей (0–17 лет) по РФ, ЦФО и входящим в него субъектам РФ. 2) Число зарегистрировано больных: дети 0–14 лет и 15–17 лет с диагнозом, установленным впервые в жизни по юношескому артриту, системным поражениям соединительной ткани в отчетном периоде за 2012–2021 годы. 3) Число зарегистрированных больных: дети 0–14 лет и 15–17 лет с диагнозом, установленным впервые в жизни или ранее по юношескому артриту, системным поражениям соединительной ткани, проживающих в РФ, ЦФО РФ и регионах, входящих в него, в отчетном периоде за 2012–2021 годы. 4) Число детей-инвалидов, которым установлена категория «ребенок-инвалид» по классу «Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани» по причине следующих заболеваний: юношеский артрит (M08), системные поражения соединительной ткани (M30-M36), проживающих в РФ, ЦФО РФ и регионах, входящих в него, в отчетном периоде за 2012–2021 годы.	1) Ответ Управления Федеральной службы государственной статистики (Росстат) № 2244/ОГ от 20.07.2022 на запрос о среднегодовой численности детей (0–17 лет) по РФ, ЦФО округу и входящим в него субъектам РФ. 2) Форма №12 Федерального статистического наблюдения «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации» за период с 2012 по 2021 годы по РФ, ЦФО и входящим в него субъектам РФ. 3) Форма №19 Федерального статистического наблюдения «Сведения о детях-инвалидах» за период с 2012 по 2021 годы по РФ, ЦФО и входящим в него субъектам РФ.

Продолжение Таблицы 2.1

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.	Контент-анализ; личные наблюдения; выкопировка информации из медицинских документов; статистический анализ.	Пациент с установленным ювенильным идиопатическим артритом в возрасте 0–17 лет, проживающий в г. Москве, включенный в московский городской регистр детей с ревматическими заболеваниями. Объем исследования составил 1220 пациентов.	1) Копии бланка представления с заседания городской комиссии по контролю за применением генно-инженерной биологической терапии; копии выписок из медицинской карты стационарного больного (форма № 027/y); 2) Копии историй развития ребенка (форма №112/y); 3) Копии медицинских карт пациентов, получающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях (форма № 025/y).
3. Провести анализ выживаемости разных генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом для оценки эффективности и безопасности данного вида терапии.	Контент-анализ; личные наблюдения; выкопировка информации из медицинских документов; статистический анализ.	Пациент с установленным ювенильным идиопатическим артритом в возрасте 0–17 лет, проживающий в г. Москве и включенный в московский городской регистр детей с ревматическими заболеваниями, в анамнезе у которого имелись эпизоды отмены или смены генно-инженерных биологических препаратов. Объем исследования составил 46 пациентов.	1) Копии бланка представления с заседания городской комиссии по контролю за применением генно-инженерной биологической терапии; 2) Копии выписок из медицинской карты стационарного больного (форма № 027/y); 3) Копии историй развития ребенка (форма № 112/y); 3) Копии медицинских карт пациентов, получающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях (форма № 025/y).

Продолжение Таблицы 2.1

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.	Контент-анализ; личные наблюдения; выкопировка информации из медицинских документов; статистический анализ.	Пациент с установленным диагнозом системная красная волчанка, системная склеродермия, юношеский дерматомиозит в возрасте 0–17 лет, проживающий в г. Москве. Объем исследования составил 72 пациента с СКВ, 67 пациентов с ССД, 26 пациентов с ЮДМ.	1) Копии бланка представления с заседания городской комиссии по контролю за применением генно-инженерной биологической терапии; 2) Копии выписок из медицинской карты стационарного больного (форма № 027/у); 3) Копии историй развития ребенка (форма № 112/у); 4) Копии медицинских карт пациентов, получающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях (форма № 025/у).
5. Проанализировать нормативно-правовую документацию, регулирующую вопросы оказания медицинской помощи детям при данных заболеваниях.	Аналитический; контент-анализ.	Нормативный правовой акт, регламентирующий оказание ревматологической помощи детям в РФ, всего изучен 21 нормативно-правовой акт.	Нормативно-правовые: федеральные законы, Постановления Правительства РФ, приказы федеральных и региональных органов исполнительной власти.

Продолжение Таблицы 2.1

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 г. (за период мониторинга). Установить влияние организационных факторов на показатели заболеваемости.	Контент анализ официальных статистических данных; социологическое исследование; статистический анализ.	1) Число педиатров участковых на 10 000 детей (0–17 лет) в РФ, ЦФО РФ и регионах, входящих в него, в отчетном периоде за 2012–2021 годы. 2) Число посещений ревматолога на 100 тыс. детей (0–17 лет) в РФ, ЦФО РФ и регионах, входящих в него, в отчетном периоде за 2012–2021 годы. 3) Среднегодовое число коек ревматологических на 100 тыс. детей (0–17 лет) в РФ, ЦФО РФ и регионах, входящих в него, в отчетном периоде за 2012–2021 годы. 4) Главный внештатный детский специалист-ревматолог региона ЦФО РФ. Объем исследования – 18 специалистов. 5) Пациент с наличием суставного синдрома и подозрением на дебют ревматического заболевания, в возрасте от 0 до 17 лет, проживающий в ЦАО г. Москвы, направленный первично на консультацию ревматолога с целью верификации диагноза. Объем исследования – 121 пациент.	1) Форма №30 Федерального статистического наблюдения «Сведения о медицинской организации» за период с 2012 по 2021 г. по РФ, ЦФО РФ и входящим в него субъектам РФ. 2) Анкеты, полученные от главных внештатных детских специалистов-ревматологов регионов, входящих в ЦФО РФ. 3) Копии историй развития ребенка (форма № 112/у). 4) Копии медицинских карт пациентов, получающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях (форма № 025/у). 5) Копии направлений на госпитализацию, обследование, консультацию (Форма N 057/у-04).
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 высокотратных лекарственных препаратов.	Контент-анализ; клинико-экономический анализ.	Расчет стоимости генно-инженерной биологической терапии полиартикулярного варианта ЮИА проводился для следующих препаратов: абатацепт, адалимумаб, голимумаб, тоцилизумаб, этанерцепт. Расчет стоимости генно-инженерной биологической терапии системного варианта ЮИА проводился для следующих препаратов: адалимумаб, канакинумаб, тоцилизумаб, этанерцепт.	Стоимость генно-инженерных биологических препаратов, полученная из базы данных «Фарминдекс» от 18.07.2021.

В соответствии с *первой задачей исследования* проведен расчет общей и первичной заболеваемости детей (0–17 лет) юношеским артритом и системными поражениями соединительной ткани.

При анализе Формы № 12 выявлено, что при распределении всех зарегистрированных случаев юношеского артрита и системных поражений соединительной ткани в 2021 г. по федеральным округам (Приложения А, Б), большая часть приходится на Центральный федеральный округ – 24% и 49% соответственно (Рисунок 2.1). В связи с этим дальнейшее исследование более подробно проведено на примере этого округа.

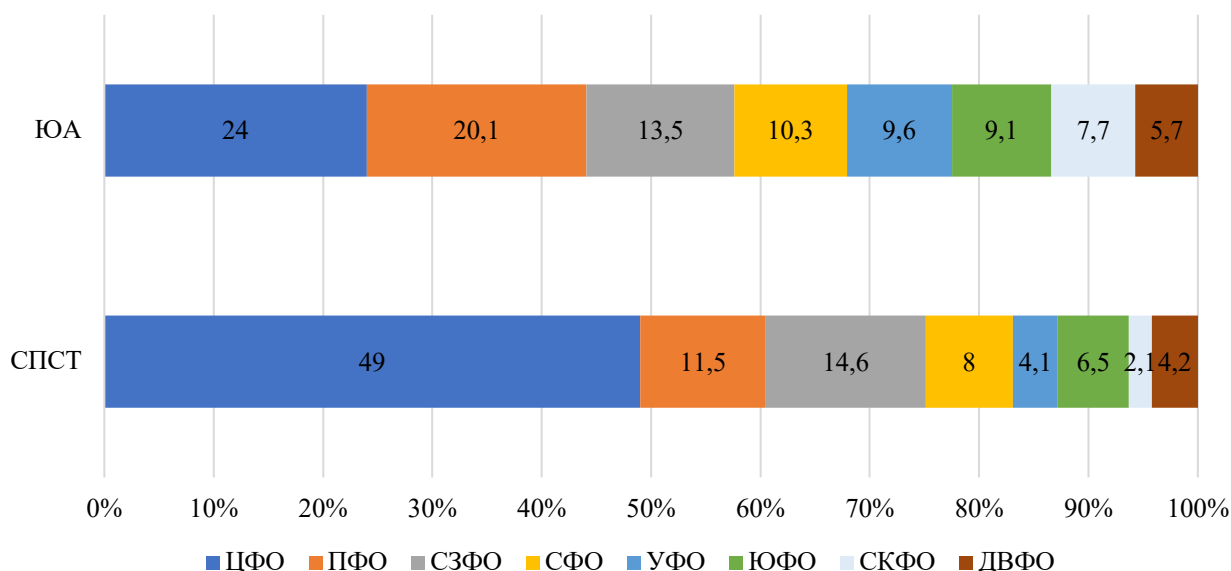


Рисунок 2.1 – Структура всех зарегистрированных случаев юношеского артрита и системных поражений соединительной ткани по федеральным округам среди детей (0–17 лет) в 2021 г. (%)

Из данных Формы № 12 Федерального статистического наблюдения «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации» для исследования отобраны следующие показатели:

1. Число зарегистрировано больных: дети 0–14 лет и 15–17 лет с диагнозом, установленным впервые в жизни по юношескому артриту, системным поражениям соединительной ткани в отчетном периоде за 2012–2021 годы.

2. Число зарегистрировано больных: дети 0–14 лет и 15–17 лет с диагнозом, установленным впервые в жизни или ранее по юношескому артриту, системным поражениям соединительной ткани, проживающих в Российской Федерации, Центральном федеральном округе Российской Федерации и регионах, входящих в него, в отчетном периоде за 2012–2021 годы.

По данным, полученным из Формы № 12, и данным, полученным из ответа Управления Федеральной службы государственной статистики (Росстат) № 2244/ОГ от 20.07.2022 на запрос о среднегодовой численности детей (0–17 лет) по Российской Федерации, Центральному федеральному округу и входящим в него субъектам Российской Федерации (Приложение В), произведен расчет показателя первичной и общей заболеваемости юношеским артритом (ЮА) и системными поражениями соединительной ткани среди детей (0–17 лет) в Российской Федерации, Центральном федеральном округе Российской Федерации и регионах, входящих в него, в отчетном периоде за 2012–2021 годы по следующим формулам:

$$\begin{aligned} &\text{Первичная} \\ &\text{заболеваемость} \\ &\text{(ЮА/ СПСТ)} \\ &\text{на 100 тыс.} \end{aligned} = \frac{\begin{aligned} &\text{Число случаев (ЮА/СПСТ) среди детей 0–14 лет +} \\ &15–17 \text{ лет, выявленных впервые в жизни в отчетном году} \end{aligned}}{\begin{aligned} &\text{Среднегодовая численность детей (0–17 лет) за} \\ &\text{отчетный период} \end{aligned}} \times 100\,000$$

$$\begin{aligned} &\text{Общая} \\ &\text{заболеваемость} \\ &\text{(ЮА/СПСТ)} \\ &\text{на 100 тыс.} \end{aligned} = \frac{\begin{aligned} &\text{Число всех случаев (ЮА/СПСТ) среди детей 0–14 лет +} \\ &15–17 \text{ лет, выявленных впервые в жизни в отчетном году} \\ &\text{и ранее известных} \end{aligned}}{\begin{aligned} &\text{Среднегодовая численность детей (0–17 лет) за} \\ &\text{отчетный период} \end{aligned}} \times 100\,000$$

Полученные показатели отражены в Приложениях Г, Д, Е, Ж. Для проведения анализа произведен расчет медианы и интерквартильного размаха (Q_1 – Q_3) общей и первичной заболеваемости ЮА, СПСТ для каждого региона, входящего в Центральный федеральный округ Российской Федерации в период с 2012 по 2021 г., проведено ранжирование данных по медиане от большего

показателя к меньшему. Для отражения динамики показателя по каждому региону, с целью прогнозирования заболеваемости, рассчитан линейный тренд по формуле «ЛИНЕЙН» в Microsoft Excel 2019.

Проведен расчет числа инвалидов на 100 тыс. детей (0–17 лет) по причине юношеского артрита и системных поражений соединительной ткани.

Данные по абсолютным числам получены из Формы № 19 Федерального статистического наблюдения «Сведения о детях-инвалидах» за период с 2012 по 2021 год по Российской Федерации, Центральному федеральному округу и входящим в него субъектам Российской Федерации. Расчет проводился по следующей формуле:

$$\begin{array}{l} \text{Число детей} \\ \text{инвалидов} \\ \text{(ЮА/СПСТ)} \\ \text{на 100 тыс.} \end{array} = \frac{\begin{array}{l} \text{Всего детей-инвалидов по причине ЮА / СПСТ} \\ \text{мальчиков 0–17 лет + всего детей-инвалидов девочек} \\ \text{0–17 лет} \end{array}}{\begin{array}{l} \text{Среднегодовая численность детей (0–17 лет) за} \\ \text{отчетный период} \end{array}} \times 100\,000$$

Полученные показатели отражены в Приложениях И, К. Для проведения анализа произведен расчет медианы и интерквартильного размаха (Q1–Q3) для каждого региона, входящего в Центральный федеральный округ Российской Федерации в период с 2012 по 2021 г., проведено ранжирование данных по медиане от большего показателя к меньшему. Для отражения динамики показателя по каждому региону, с целью прогнозирования числа детей инвалидов, рассчитан линейный тренд по формуле «ЛИНЕЙН» в Microsoft Excel 2019.

За фактор, влияние которого возможно на уровень числа детей-инвалидов на 100 тыс. детей (0–17 лет), принят уровень общей заболеваемости (ЮА/СПСТ). Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии.

В соответствии со второй задачей исследования проанализированы особенности дебюта, течения и терапии ювенильного идиопатического артрита на

основе пятилетнего мониторинга московского регистра детей с ревматическими заболеваниями.

Московский регистр детей, страдающих ревматическими заболеваниями, создан на платформе Microsoft Excel 2010 в апреле 2015 года. Первичный анализ данных был представлен в диссертационном исследовании на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему: «Оптимизация оказания медицинской помощи детям с ювенильным идиопатическим артритом в Москве» [90; 91] и включал на 2017 год 752 пациента с ЮИА. В период с 2017 по 2021 г. в регистр были включены новые пациенты с ЮИА, итоговое число составило 1220 человек.

Для оценки структуры ЮИА в работе используется международная классификация ювенильного идиопатического артрита (ILAR), включающая следующие варианты: системный, полиартикулярный серонегативный по РФ, полиартикулярный серопозитивный по РФ, олигоартикулярный (персистирующий и распространяющийся), энтезитный, псориатический, недифференцированный. Проведен пятилетний анализ динамики структуры ЮИА (2017–2021 гг.).

В исследовании учитывался возраст дебюта заболевания (лет). Для определения своевременности верификации диагноза рассчитывался интервал (мес.) от дебюта заболевания (проявления первых симптомов) до верификации заболевания в условиях ревматологического отделения. Для определения своевременности назначения противоревматической терапии оценивались интервалы от верификации заболевания (мес.) до инициации базисной противовоспалительной и генно-инженерной биологической терапии.

Течение заболевания оценивалось на момент исследования у всех пациентов (получающих терапию и находящихся в безлекарственной ремиссии) по следующим показателям: активность, рентгенологические изменения, функциональные нарушения.

Были выделены 4 степени активности:

- 0 степень – при нормальных показателях СОЭ по Вестергрену (0–12 мм/ч) и С-РБ (0–5 мг/л);

- I степень – при уровне СОЭ по Вестергрену 13–20 мм/ч, С-РБ 5–10 мг/л;
- II степень – СОЭ по Вестергрену 21–39 мм/ч, С-РБ 10–15 мг/л;
- III степень – СОЭ по Вестергрену более 40 мм/ч, С-РБ более 15 мг/л.

Рентгенологические изменения определялись по Штейнброккеру:

- I стадия – эпифизарный остеопороз;
- II стадия – эпифизарный остеопороз, разволокнение хряща, сужение суставной щели, единичные эрозии;
- III стадия – деструкция хряща и кости, формирование костно-хрящевых эрозий, подвывихи в суставах;
- IV стадия – критерии III стадии + фиброзный или костный анкилоз.

Функциональный класс также определялся по Штейнброккеру:

- I класс: функциональная способность суставов и возможность к самообслуживанию сохранены;
- II класс: функциональная способность суставов частично утрачена, возможность к самообслуживанию сохранена;
- III класс: функциональная способность суставов и способность к самообслуживанию частично утрачены;
- IV класс: функциональная способность суставов и способность к самообслуживанию утрачены полностью.

Все пациенты были консультированы офтальмологом с осмотром глазного дна через щелевую лампу. В исследовании фиксировалось наличие увеита. Увеит, ассоциированный с ЮИА, отнесен к внесуставным проявлениям основного заболевания и не учитывался в сопутствующей патологии.

Проанализирована структура противоревматической терапии у детей с ЮИА. Лекарственная терапия назначалась детям в стационарных условиях, в следующих учреждениях: ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», Сеченовский центр материнства и детства ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» и иных лечебных

учреждениях. Для назначения препаратов, не зарегистрированных для применения у детей с ЮИА, было получено разрешение локальных этических комитетов данных медицинских организаций. В работе произведен отдельный анализ структуры базисной противовоспалительной и генно-инженерной биологической терапии. Проведен пятилетний анализ динамики структуры терапии (2017–2021 гг.).

В соответствии с *третьей задачей исследования* для пациентов, в анамнезе которых имелись эпизоды переключения или отмены генно-инженерного биологического препарата (адалимумаб, этанерцепт, голимумаб, инфликсимаб, абатацепт, тоцилизумаб, канакинумаб, ритуксимаб), произведен анализ выживаемости терапии. Для этого оценивались следующие показатели: срок получения ГИБП в месяцах; причина смены или отмены терапии (назначение off-label, первичная (отсутствие ответа на терапию) и вторичная неэффективность (утрата эффективности в виде обострения суставного синдрома, увеита или развития синдрома активации макрофагов), непереносимость терапии, дебют псориаза и увеита de novo на фоне терапии; препарат, на который произведено переключение; случаи отмены терапии по причине регистрации длительной (более 24 мес.) ремиссии.

В соответствии с *четвертой задачей исследования* в период с 2017 по 2021 г. в московский регистр детей, страдающих ревматическими заболеваниями, включались пациенты, страдающие системными поражениями соединительной ткани (МКБ-10: M30-M36). На 2021 г. в регистре имеются данные о 72 пациентах с СКВ, 67 пациентах с ССД, 26 пациентах с ЮДМ и 6 пациентах с системными васкулитами. В регистр не включались данные о пациентах с болезнью Кавасаки, а также гипермобильным синдромом разболтанности, излишней подвижности суставов (M35.7). Анализ дебюта, течения и терапии системных поражений соединительной ткани у детей проводился по данным регистра на 2021 г. только для системной красной волчанки, юношеской системной склеродермии и юношеского дерматомиозита. Учитывая крайне малое число пациентов с системными васкулитами (n=6) и неоднородность заболеваний (гранулематоз

Вегенера, болезнь Бехчета, ювенильный полиартериит), эти пациенты в анализ не включались.

Проводилась оценка возраста дебюта заболевания (лет). Для определения своевременности верификации диагноза рассчитывался интервал (мес.) от дебюта заболевания (проявления первых симптомов) до верификации заболевания в условиях ревматологического отделения. Для определения своевременности назначения противоревматической терапии оценивались интервалы от верификации заболевания (мес.) до инициации противоревматической терапии.

Для верификации системной красной волчанки использовались критерии, разработанные международным сообществом клиник системной красной волчанки – SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) в 2012 г. (Приложение Л). Диагноз СКВ устанавливался при наличии не менее четырех критериев, из которых минимально один клинический и один иммунологический [39].

Для анализа течения СКВ, в соответствии с классификацией В.А. Насоновой (1972–1986), дана оценка характера течения заболевания. По характеру течения СКВ выделялись следующие варианты:

- острое, с внезапным началом и быстрым развитием полиорганных проявлений, включая поражение почек и/или ЦНС, высокой иммунологической активностью;
- подострое, с постепенным началом, более поздней генерализацией процесса, волнообразностью с возможным развитием ремиссии;
- первично-хроническое, с моносиндромным началом, поздней и малосимптомной генерализацией [8].

Комплексная оценка активности красной волчанки проводилась по шкале SELENA-SLEDAI (Приложение М). Выделялись 4 степени активности заболевания по индексу SELENA-SLEDAI [82]:

- нет активности (SLEDAI 0 баллов);
- низкая активность (SLEDAI 1–5 баллов);
- средняя степень активности (SLEDAI 6–10 баллов);

- высокая степень активности (SLEDAI 11–19 баллов);
- очень высокая степень активности (SLEDAI более 20 баллов).

Для верификации системной склеродермии использовались критерии диагностики, разработанные F. Zulian et al. в 2007 г. (Приложение Н). Диагноз ССД верифицировался при обязательном наличии большого критерия (проксимальной склеродермы) и как минимум 2 из 20 малых критериев.

По характеру течения ССД выделялись следующие варианты: острый, подострый, хронический.

По степени активности ССД, основываясь на выраженности клинических симптомов и лабораторной активности, выделялись следующие варианты: I (минимальная), II (умеренная), III (высокая).

Для верификации юношеского дерматомиозита использовались диагностические критерии, разработанные K. Tanimoto et al. в 1995 г. (Приложение П). Диагноз ЮДМ устанавливался при наличии как минимум одного из кожных критериев в сочетании с четырьмя и более критериями полимиозита.

По характеру течения ЮДМ выделялись следующие варианты:

- острое, с внезапным началом (3–6 недель), высокой лихорадкой, ярким дерматитом, прогрессирующей мышечной слабостью, нарушением глотания и дыхания, наличием и висцеральных повреждений;
- подострое, с постепенным развитием симптомокомплекса заболевания (полная картина разворачивается к 3–6 месяцу от дебюта заболевания), субфебрильной лихорадкой;
- первично-хроническое, с постепенным и медленным развитием симптомокомплекса заболевания (на протяжении нескольких лет), дерматитом, гиперпигментацией, гиперкератозом, минимальными висцеральными поражениями, гипотрофией и атрофией мышц, развитием кальцинатов, контрактур суставов.

Проанализирована структура противоревматической терапии у детей с ДБСТ. Лекарственная терапия назначалась детям в стационарных условиях, в следующих учреждениях: ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», Сеченовский центр

материнства и детства ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» и иных лечебных учреждениях. Для назначения препаратов, не зарегистрированных для применения у детей с ЮИА, было получено разрешение локальных этических комитетов данных медицинских организаций.

В соответствии с *пятой задачей исследования* проведен поиск и анализ публикаций нормативных правовых актов, регулирующих оказание медицинской помощи детям с ревматическими заболеваниями на территории Российской Федерации. В исследование включены следующие нормативные правовые акты:

1. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (ред. от 27.12.2019, с изм. от 13.01.2020).
2. Постановление Правительства Российской Федерации от 30 июля 1994 г. N 890 «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения».
3. Постановление Правительства Российской Федерации от 5 апреля 2022 г. N 588 «О признании лица инвалидом».
4. Приказ Министерства труда и социального развития Российской Федерации от 27 августа 2019 г. № 585н «О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы».
5. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 16 апреля 2012 г. N 366н «Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи».
6. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 25 октября 2012 г. N 441н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи детям по профилю "ревматология"».

7. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 09.11.2012 № 865н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи детям при юношеском (ювенильном) артрите».
8. Приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 28.04.2014 № 415 «Об организации ревматологической помощи в городе Москве».
9. Приказ Правительства Москвы (Департамент здравоохранения города Москвы, Департамент информационных технологий города Москвы) от 21.02.2019 № 124/64-16-44/19 «О порядке ведения Единого городского регистра отдельных категорий граждан, имеющих право на обеспечение лекарственными препаратами и медицинскими изделиями, отпускаемыми по рецептам врачей бесплатно или с 50-процентной скидкой в городе Москве» (с изменениями на 17.01.2020).
10. Приказ Министерства здравоохранения Волгоградской области от 15.11.2013 № 3086 «Об организации трехуровневой системы оказания медицинской помощи детскому населению по профилю «детская ревматология» на территории Волгоградской области» (в ред. приказа Комитета здравоохранения Волгоградской обл. от 06.04.2015 № 1064).
11. Постановление Администрации Волгоградской области от 17.06.2011 № 290-п «Об утверждении порядка лекарственного обеспечения отдельных категорий граждан, проживающих на территории Волгоградской области, при оказании им медицинской помощи в амбулаторных условиях».
12. Приказ Правительства Курганской области, Департамента здравоохранения Курганской области от 29.03.2013 № 392 «Об организации оказания медицинской помощи детям по профилю «ревматология» на территории Курганской области».
13. Постановление Правительства Курганской области от 29.12.2017 № 519 «О Территориальной программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам на территории Курганской области медицинской помощи на 2018 год и на плановый период 2019 и 2020 годов».

14. Приказ Министерства здравоохранения Свердловской области от 31.01.2014 № 97-П «О совершенствовании оказания медицинской помощи детям с ревматическими болезнями в Свердловской области» (в ред. от 07.03.2014 №230-п).
15. Постановление Правительства Свердловской области от 22.06.2017 № 438-ПП «О мерах социальной поддержки отдельных категорий граждан, проживающих в Свердловской области, по обеспечению лекарственными препаратами и медицинскими изделиями бесплатно и на льготных условиях по рецептам врачей в фармацевтических организациях за счет средств областного бюджета».
16. Распоряжение Департамента здравоохранения Томской области от 14.10.2015 № 834 «Об организации оказания медицинской помощи детям на территории Томской области по профилю «ревматология».
17. Постановление Администрации Томской области от 26.12.2019 № 495а «Об утверждении областной Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на территории Томской области на 2020 год и на плановый период 2021 и 2022 годов».
18. Постановление Правительства Республики Башкортостан от 28.05.2013 № 218 «О предоставлении мер социальной поддержки отдельным группам населения в обеспечении лекарственными препаратами и изделиями медицинского назначения при оказании амбулаторно-поликлинической помощи».
19. Постановление Правительства Республики Башкортостан от 29.12.2018 № 674 «Об утверждении Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в Республике Башкортостан на 2019 год и плановый период 2020 и 2021 годов».
20. Приказ Министерства здравоохранения Республики Татарстан от 08.10.2015 № 2050 «Об организации оказания медицинской помощи детям по профилю «ревматология».

21. Постановление Кабинета министров Республики Татарстан от 30.12.2019 № 1258 «Об утверждении Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на территории Республики Татарстан на 2020 год и на плановый период 2021 и 2022 годов».

В ходе изучения НПБ для исследования осуществлен отбор нормативных актов, регулирующих вопросы:

- организации медицинской помощи детям с ревматическими заболеваниями, в том числе маршрутизацию, льготное лекарственное обеспечение;
- порядка установления инвалидности детям с ревматическими заболеваниями.

В соответствии с *шестой задачей исследования* проведен анализ данных по основным показателям организации медицинской помощи детям с ревматическими заболеваниями в период с 2012 по 2021 год. Данные для исследования получены из Формы № 30 Федерального статистического наблюдения «Сведения о медицинской организации» за период с 2012 по 2021 г. по Российской Федерации, Центральному федеральному округу и входящим в него субъектам Российской Федерации.

За показатель, влияющий на первичную диагностику и динамическое наблюдение в условиях оказания первичной медико-первичной помощи детям, принято число педиатров участковых на 10 000 детей (0–17 лет) (Приложение Р).

За показатель, влияющий на первичную диагностику и динамическое наблюдение в условиях оказания первичной специализированной медико-первичной помощи детям принято число посещений ревматолога на 100 тыс. детей (0–17 лет) в Российской Федерации, Центральном федеральном округе Российской Федерации и регионах, входящих в него, в отчетном периоде за 2012–2021 гг. (Приложение С).

За показатель, влияющий на диагностику, а также на доступность специализированной, в том числе высокотехнологичной медицинской помощи принято среднегодовое число коек ревматологических на 100 тыс. детей (0–17 лет) в Российской Федерации, Центральном федеральном округе Российской

Федерации и регионах, входящих в него, в отчетном периоде за 2014–2021 гг. (Приложение Т). По данным Формы № 30 за 2012, 2013 гг., ни в одном из регионов ЦФО РФ не зарегистрированы койки ревматологического профиля для детей (0–17 лет).

Для проведения анализа произведен расчет медианы и интерквартильного размаха (Q_1 – Q_3) для каждого региона, входящего в Центральный федеральный округ Российской Федерации в период с 2012 по 2021 г., проведено ранжирование данных по медиане от большего показателя к меньшему. Для отражения динамики показателя по каждому региону, с целью прогнозирования, рассчитан линейный тренд по формуле «ЛИНЕЙН» в Microsoft Excel 2019.

За факторы, влияние которых возможно на уровень первичной и общей заболеваемости при оказании медицинской помощи детям, приняты следующие:

- численность детей (0–17 лет) в зависимости от пола и региона проживания (Приложение У);
- число педиатров участковых на 10 000 детей (0–17 лет) в Российской Федерации, Центральном федеральном округе Российской Федерации и регионах, входящих в него, в отчетном периоде за 2012–2021 годы;
- число посещений ревматолога на 100 тыс. детей (0–17 лет) в Российской Федерации, Центральном федеральном округе Российской Федерации и регионах, входящих в него, в отчетном периоде за 2012–2021 годы;
- среднегодовое число коек ревматологических на 100 тыс. детей (0–17 лет) в Российской Федерации, Центральном федеральном округе Российской Федерации и регионах, входящих в него, в отчетном периоде за 2014–2021 годы.

По данным официальной отчетности (Форма № 30) за 2012, 2013 гг., ни в одном из регионов ЦФО РФ не зарегистрированы койки ревматологического профиля для детей (0–17 лет).

Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии.

Анализ организационно-методической работы по детской ревматологии, осуществляемый в регионах Центрального федерального округа Российской

Федерации, проводился на основании анкетирования главных внештатных детских специалистов-ревматологов. В анкету включены вопросы о стаже работы врачом-ревматологом, главным внештатным детским специалистом-ревматологом, наличии квалификационной категории, ученой степени. Отдельный блок вопросов посвящен организационно-методической, образовательной, контрольной деятельности в должности главного внештатного специалиста. Анкета представлена в Приложении Ф.

Для выявления обоснованности направлений первичных пациентов на консультацию врача-ревматолога проведен анализ медицинской документации – электронная медицинская карта пациента в единой медицинской системе (ЕМИАС) г. Москвы. Для анализа отобраны 429 пациентов, направленных впервые на консультацию врача-ревматолога (окружного детского специалиста-ревматолога Центрального административного округа г. Москвы) в 2019 году. Выделена группа пациентов (n=121), у которых отмечались проявления суставного синдрома. В данной группе проведено изучение анамнеза заболевания, имеющихся жалоб, маршрутизации каждого пациента в амбулаторном звене, объем и качество проведенного инструментального и лабораторного обследования.

В соответствии с *седьмой задачей исследования* для оптимизации затрат на лечение генно-инженерными биологическими препаратами проведен клинико-экономический анализ данного вида высокочрезвычайно затратной терапии для пациентов с вариантами ЮИА, занимающими основную долю в структуре всего ювенильного артрита: полиартикулярный (серопозитивный и серонегативный) и системный варианты. В базах данных PubMed (MEDLINE), Scopus, Elibrary были сделаны поисковые запросы по ключевым словам. Поисковый запрос составлялся из названия ЛС или общего названия группы препаратов: *Etanercept, *Abatacept, *Adalimumab, *Golimumab, *Tocilizumab, *Canakinumab, *Biologics и слов, описывающих их применение у пациентов с ЮИА: *Juvenile idiopathic arthritis. В русскоязычных базах данных запрос составляли по такому же алгоритму, с использованием аналогичных терминов на русском языке.

С учетом обнаруженных клинических данных, демонстрирующих отсутствие значимых различий между ГИБП у больных, было принято решение применить метод «минимизация затрат», подразумевающий проведение сравнительной оценки двух и более вмешательств, характеризующихся идентичной эффективностью и безопасностью, но разной стоимостью.

Результаты исследования были представлены в виде показателя «минимизация затрат» (CMR – cost-minimization ratio), который рассчитывался по формуле:

$$\text{CMR} = \text{DC1} - \text{DC2}, \text{ где}$$

CMR – показатель разницы затрат;

DC1 – прямые затраты при применении более затратной медицинской технологии;

DC2 – прямые затраты при применении менее затратной медицинской технологии.

В анализ включена оценка стоимости годового курса (52 недели) фармакотерапии. Прочие прямые затраты (посещение врачей, госпитализации и иные) были приняты равными для всех вариантов терапии и в данном исследовании не учитывались. Анализ стоимости терапии ГИБП проводился на основании средних оптовых цен, представленных в базе данных «Фарминдекс» от 01.10.2021. Анализ затрат проводился отдельно для трех групп пациентов – в возрасте до 5 (включительно) лет, от 6 до 11 (включительно) лет и от 12 до 17 (включительно) лет.

В соответствии с *восьмой задачей* на основании проведенного мониторинга заболеваемости, инвалидности, особенностей организации медицинской помощи, течения и терапии ревматических болезней у детей разработан комплекс мероприятий по совершенствованию оказания ревматологической помощи детям в Российской Федерации.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакетов прикладных программ IBM SPSS Statistics 26, Microsoft Excel 2019. Качественные признаки представлялись в формате абсолютных чисел (n) с указанием долей (%). Проверка на нормальность распределения данных проводилась с помощью критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка, показателей эксцесса и

ассиметрии, а также с помощью анализа гистограмм. При нормальном распределении данных использовались методы параметрической статистики: t-критерий Стьюдента, дисперсионный анализ, корреляционный анализ по Пирсону. Для описания количественных показателей при нормальном распределении данных использовалось среднее значение с расчетом стандартной ошибки и 95% доверительного интервала (ДИ) [95% ДИ]. При распределении данных, отличных от нормального, использовались методы непараметрической статистики: критерии Манна-Уитни, Уилкоксона, Краскела-Уоллиса, Фридмана, а также корреляционный анализ по Спирмену. Для описания количественных данных с распределением, отличным от нормального, рассчитывалась медиана и квартили [Q1; Q3]. Для сравнения трех и более групп количественных данных применялся критерий Краскела-Уоллиса. Для дальнейшего попарного сравнения использовался критерий Данна с поправкой Бонферрони. Для оценки выживаемости терапии использовался метод Каплана-Мейера. Статистическая значимость была зафиксирована на уровне вероятности ошибки 0,05.

ГЛАВА 3. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ

3.1. 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 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 Российской Федерации и ЦФО представлена на Рисунке 3.1.

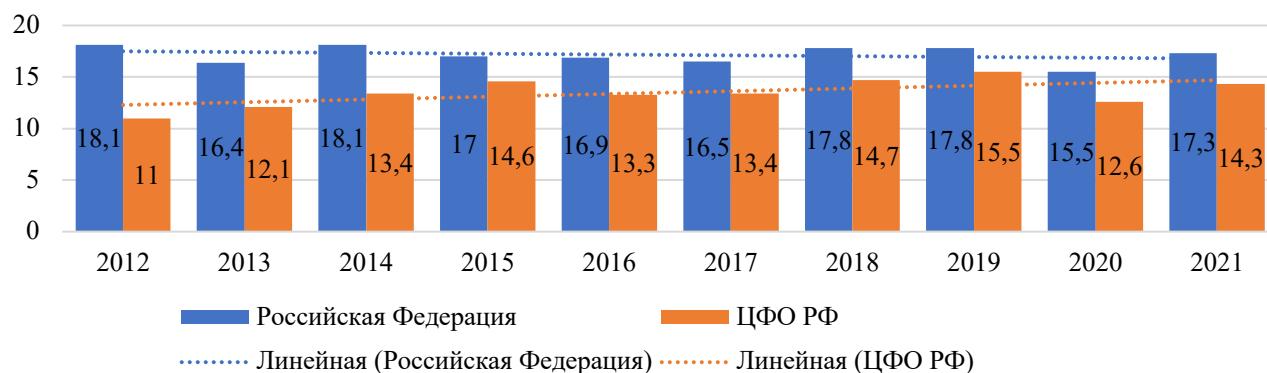


Рисунок 3.1 – Первичная заболеваемость юношеским артритом среди детей от 0 до 17 лет (включительно) в период с 2012 по 2021 г. в Российской Федерации и Центральном федеральном округе

По общей заболеваемости в Российской Федерации за период с 2012 по 2021 гг. 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 3.2.

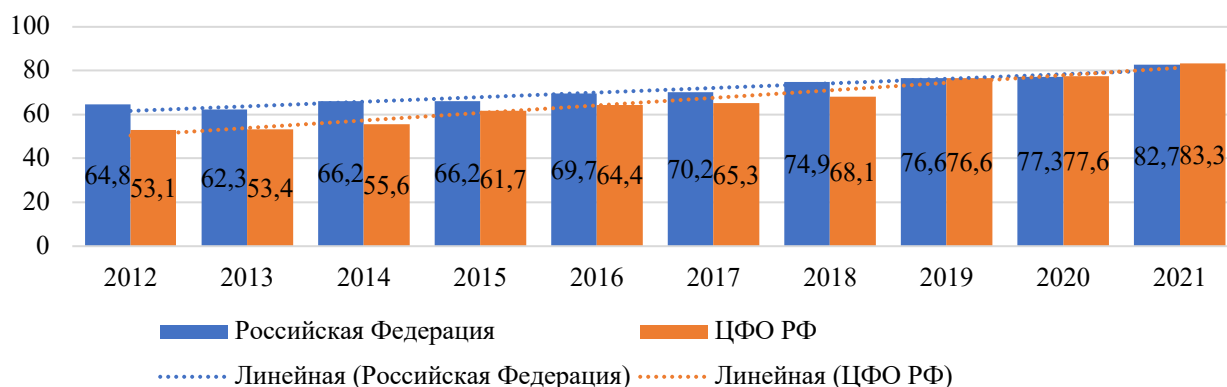


Рисунок 3.2 – Общая заболеваемость юношеским артритом среди детей от 0 до 17 лет (включительно) в период с 2012 по 2021 г. в Российской Федерации и Центральном федеральном округе

При оценке первичной заболеваемости ЮА в регионах ЦФО наиболее высокий уровень (свыше 20,0 случаев на 100 тыс.) отмечается в Орловской, Рязанской, Ярославской областях. Наиболее высокий тренд первичной заболеваемости отмечается в Ярославской (+1,69), Владимирской (+1,56), Тульской (+1,15) областях. Наиболее низкий уровень первичной заболеваемости (менее 10 случаев на 100 тыс.) отмечается в Ивановской, Смоленской, Липецкой областях и г. Москве. Стоит отметить, что наиболее высокий отрицательный тренд первичной заболеваемости отмечается по Калужской (-1,13), Тамбовской (-1,11), Костромской (-0,96), Ивановской (-0,92) областям (Таблица 3.1).

Таблица 3.1 – Медиана первичной заболеваемости ЮА с определением тренда в регионах ЦФО Российской Федерации в период с 2012 по 2021 г.

Регион	Me	Q ₁ –Q ₃	min	max	Тренд первичной заболеваемости, 2012–2021 гг.
Орловская область	30	20–42	16	63	0,65
Рязанская область	23	19–25	14	29	-0,57
Ярославская область	22	16–29	10	38	1,69
Брянская область	17	9–21	7	31	0,59
Калужская область	17	11–22	7	27	-1,13
Московская область	16	15–17	11	22	0,59
Владимирская область	15	12–18	7	27	1,56
Курская область	15	14–17	8	26	-0,51
Воронежская область	14	12–15	9	18	0,66
Тамбовская область	13	11–15	6	23	-1,11
Тверская область	13	13–14	12	30	-0,13
Белгородская область	13	8–17	7	23	0,54
Тульская область	12	11–16	10	28	1,15
Костромская область	11	8–15	5	18	-0,96
Москва	9	8–10	6	10	0,18
Липецкая область	9	8–11	3	17	-0,66
Смоленская область	7	6–12	6	15	0,74
Ивановская область	7	4–10	0	13	-0,92

При оценке общей заболеваемости ЮА в регионах ЦФО наиболее высокий уровень (свыше 90 случаев на 100 тыс.) наблюдается в Орловской, Курской, Рязанской, Тамбовской областях [232]. Наиболее высокий тренд роста общей заболеваемости отмечается по Владимирской (+6,8) и Воронежской областям (+6,1), а также г. Москве (+5,3) (Таблица 3.2).

Наиболее низкий уровень общей заболеваемости (менее 50 случаев на 100 тыс.) отмечается в Ивановской и Смоленской областях. Стоит отметить, что наиболее высокий отрицательный тренд общей заболеваемости фиксируется по Костромской области (-4,2).

Таблица 3.2 – Медиана общей заболеваемости ЮА с определением тренда в регионах ЦФО Российской Федерации в период с 2012 по 2021 г.

Регион	Me	Q ₁ –Q ₃	min	max	Тренд общей заболеваемости, 2012–2021 гг.
Орловская область	108	94–125	82	186	4,7
Тамбовская область	96	85–99	73	105	2,9
Курская область	95	89–103	82	112	2,5
Костромская область	95	77–100	53	110	-4,2
Рязанская область	92	88–98	82	104	1,5
Владимирская область	79	56–91	49	107	6,8
Белгородская область	69	64–72	53	84	-0,6
Брянская область	68	59–79	31	93	3,1
Тверская область	67	59–72	55	78	1,2
Тульская область	65	58–77	50	114	5,1
Ярославская область	63	52–78	39	96	3,7
Воронежская область	61	51–82	48	102	6,1
Калужская область	59	51–67	38	117	2,9
Москва	58	47–70	43	91	5,3
Московская область	58	53–68	45	73	3,1
Липецкая область	58	56–61	49	73	-1,3
Смоленская область	43	42–47	40	71	2,8
Ивановская область	32	27–34	2	47	-1,3

3.2. 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 генно-инженерных биологических препаратов с 2010 года (Рисунок 3.3).

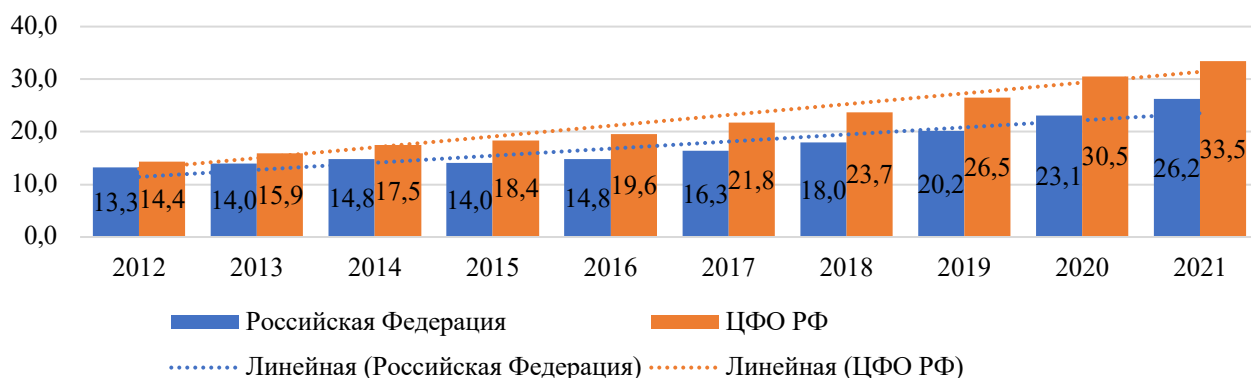


Рисунок 3.3 – Число детей-инвалидов, страдающих юношеским артритом, на 100 тыс. детей от 0 до 17 лет (включительно) в период с 2012 по 2021 г. в Российской Федерации и Центральном федеральном округе

Наиболее высокая распространенность детей-инвалидов с положительным трендом (2,28–2,83) с ЮА отмечается в г. Москве, Владимирской, Тамбовской, Тульской, Курской областях (Таблица 3.3). Наиболее низкая распространенность детей-инвалидов с ЮА отмечается в Воронежской области. Минимальный тренд за период с 2012 по 2021 г. отмечается по Костромской и Ивановской областям.

Таблица 3.3 – Медиана распространенности детей-инвалидов, страдающих ЮА, на 100 тыс. детей (0–17 лет) с определением тренда в регионах ЦФО Российской Федерации в период с 2012 по 2021 г.

Регион	Me	Q ₁ –Q ₃	min	max	Тренд
Москва	28	22–31	15	39	2,37
Владимирская область	26	23–33	20	43	2,28
Тамбовская область	23	20–29	18	40	2,34
Тульская область	22	18–32	14	40	2,83
Курская область	22	20–26	18	33	1,36
Липецкая область	20	18–24	16	33	1,46
Белгородская область	19	14–25	12	31	2,17
Московская область	18	16–26	13	34	2,26
Орловская область	18	13–20	10	25	1,31
Брянская область	17	14–21	12	28	1,74
Смоленская область	15	14–24	11	31	1,69
Рязанская область	15	13–18	12	23	1,08
Ивановская область	14	12–16	11	21	0,36
Костромская область	14	13–15	12	17	0,15
Ярославская область	13	10–20	8	25	2,02
Воронежская область	10	8–15	6	27	2,19

3.3. 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:

- М30 – Узелковый полиартериит и родственные состояния;
- М31 – Другие некротизирующие васкулопатии;
- М32 – Системная красная волчанка;
- М33 – Дерматополимиозит;
- М34 – Системный склероз;
- М35 – Другие системные поражения соединительной ткани;
- М36 – Системные поражения соединительной ткани при болезнях, классифицированных в других рубриках.

Медиана первичной заболеваемости СПСТ в период с 2012 по 2021 г. по Российской Федерации 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 3.4.

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 Российской Федерации 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 по Российской Федерации и ЦФО представлена на Рисунке 3.5.

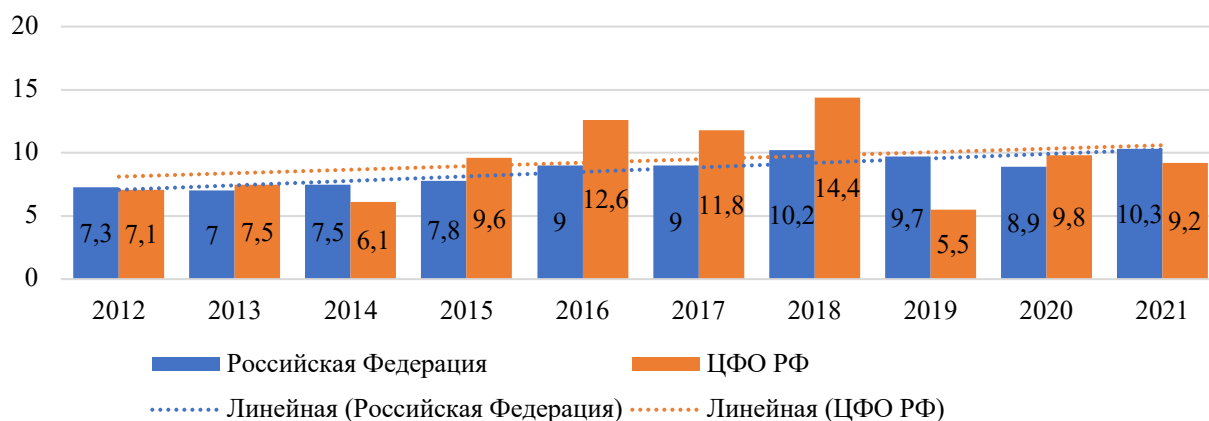


Рисунок 3.4 – Первичная заболеваемость системными поражениями соединительной ткани среди детей от 0 до 17 лет (включительно) в период с 2012 по 2021 г. в Российской Федерации и Центральном федеральном округе

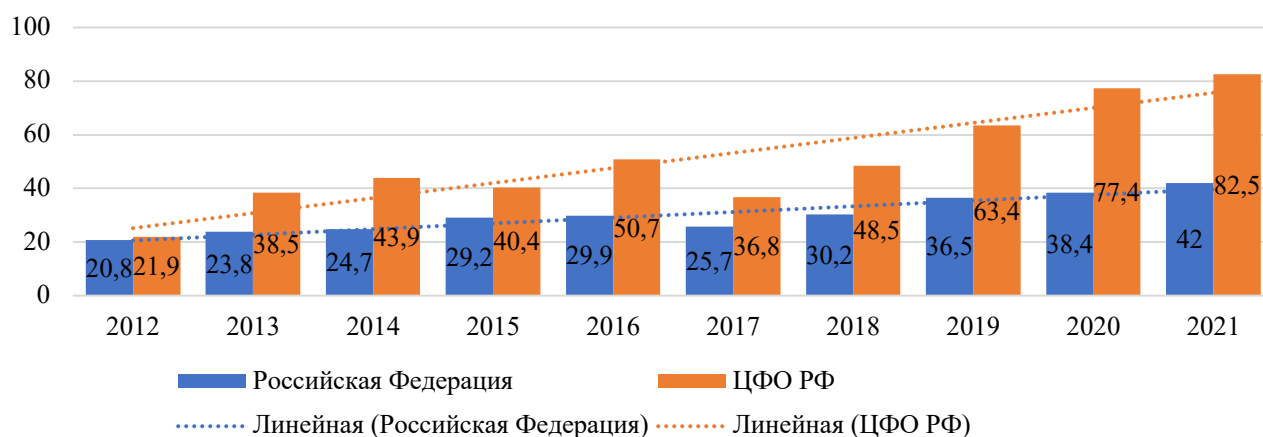


Рисунок 3.5 – Общая заболеваемость системными поражениями соединительной ткани среди детей от 0 до 17 лет (включительно) в период с 2012 по 2021 г. в Российской Федерации и Центральном федеральном округе

При изучении уровня первичной заболеваемости СПСТ в регионах ЦФО обращает на себя внимание 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. Максимальный уровень первичной заболеваемости СПСТ по Ивановской области отмечался в 2018 г. – 438,2 на 100 тыс. детей (0–17 лет). По иным регионам медиана первичной заболеваемости не превышает уровня 11 на 100 тыс. населения. Стоит отметить, что в 11 из 18 регионов ЦФО отмечается отрицательный тренд уровня первичной заболеваемости (Таблица 3.4).

Таблица 3.4 – Медиана первичной заболеваемости СПСТ с определением тренда в регионах ЦФО Российской Федерации в период с 2012 по 2021 г.

Регион	Me	Q ₁ –Q ₃	min	max	Тренд общей заболеваемости, 2012–2021 гг.
Ивановская область	202	72–282	53	438	24,71
Ярославская область	11	9–15	5	24	-0,52
Орловская область	10	6–11	1	15	-0,48
Москва	5	3–7	2	8	-0,65
Московская область	4	3–6	3	9	-0,41
Рязанская область	4	2–7	1	13	-0,66
Владимирская область	3	2–3	0	4	-0,07
Костромская область	3	1–4	0	21	1,50
Тверская область	3	1–3	0	14	-0,17
Белгородская область	2	2–3	1	4	0,02
Воронежская область	2	1–4	0	36	-0,53
Курская область	2	1–4	0	4	0,13
Брянская область	1	1–2	0	5	0,21
Калужская область	1	1–2	1	3	-0,22
Липецкая область	1	1–3	0	5	0,01
Смоленская область	1	1–1	0	5	0,22
Тамбовская область	1	0–2	0	2	-0,18
Тульская область	1	1–2	0	9	-0,47

При опросе главного внештатного детского специалиста-ревматолога Ивановской области получен комментарий по данной ситуации. Так, 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. При анализе научных интересов кафедры детских болезней ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России стоит выделить одно из основных направлений – изучение дисплазии соединительной ткани у детей и подростков. Так, в период с 2004 по 2014 г. данной кафедрой выпущено четыре методических пособия, посвященных дисплазии соединительной ткани у детей. В рамках научного направления «Особенности течения соматических заболеваний,

ассоциированных с соединительнотканными дисплазиями» выполнены и утверждены ВАК Минобрнауки Российской Федерации 5 кандидатских и 1 докторская диссертация.

Такой высокий показатель первичной заболеваемости в Ивановской области влияет на формирование уровня заболеваемости по Российской Федерации и ЦФО Российской Федерации в целом (Таблица 3.5).

Таблица 3.5 – Первичная заболеваемость СПСТ в Российской Федерации и ЦФО в зависимости от включения / исключения Ивановской области, в период с 2012 по 2021 г.

Уровень заболеваемости		2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Me Q ₁ –Q ₃	p
РФ	с включением Ивановской области	7,3	7,0	7,5	7,8	9,0	9,0	10,2	9,7	8,9	10,3	9 8–9	0,023*
	с исключением Ивановской области	6,8	6,6	7,1	6,7	7,6	6,9	7,5	9,2	7,0	8,9	7 7–8	
ЦФО РФ	с включением Ивановской области	7,1	7,5	6,1	9,6	12,6	11,8	14,4	5,5	9,8	9,2	9 7–11	< 0,001 *
	с исключением Ивановской области	5,2	6,0	4,4	4,6	6,6	2,9	3,0	3,5	2,2	3,6	4 3–5	

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

При сопоставлении показателя первичной заболеваемости СПСТ в Российской Федерации и ЦФО в зависимости от включения / исключения Ивановской области были выявлены существенные различия (используемый

метод: U-критерий Манна-Уитни). При исключении Ивановской области уровень первичной заболеваемости СПСТ в Российской Федерации ($p=0,023$) и в ЦФО РФ ($p< 0,001$) достоверно ниже (Рисунки 3.6, 3.7).

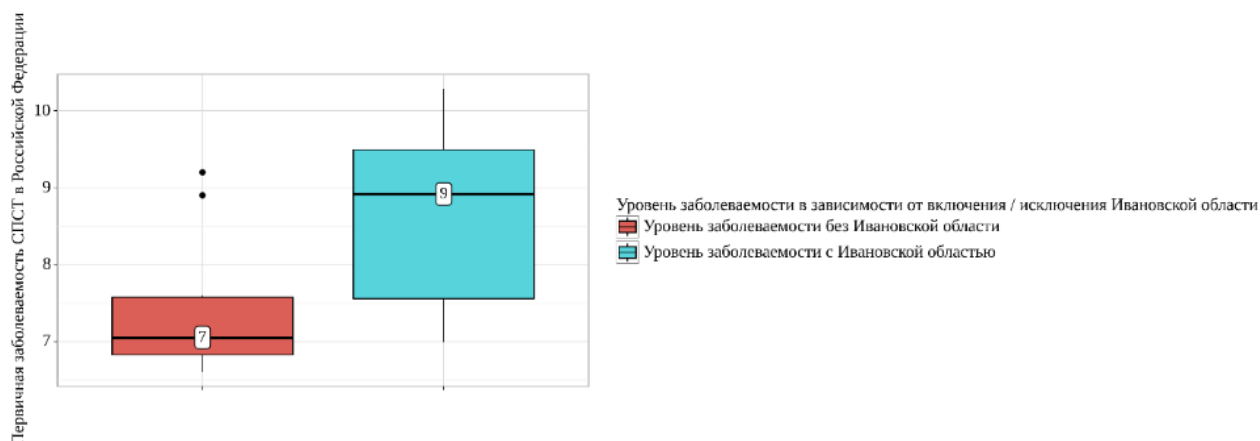


Рисунок 3.6 – Анализ первичной заболеваемости СПСТ в Российской Федерации в зависимости от включения / исключения Ивановской области

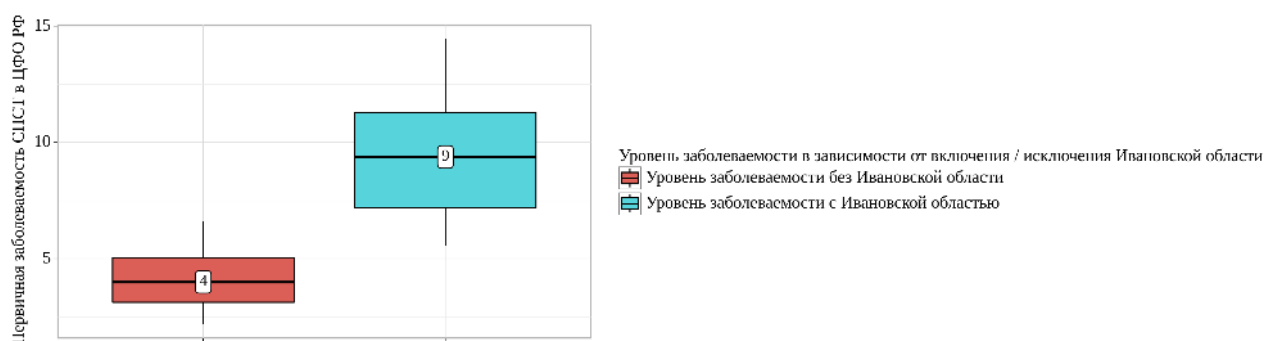


Рисунок 3.7 – Анализ первичной заболеваемости СПСТ в ЦФО Российской Федерации в зависимости от включения / исключения Ивановской области

При изучении уровня общей заболеваемости СПСТ в регионах ЦФО также обращает на себя внимание парадоксально высокий уровень в Ивановской области. Стоит отметить, что если в 2012 г. данный показатель составлял 208,8 на 100 тыс., то к 2021 г. линейно вырос до уровня 2611,8 на 100 тыс. (тренд +251,14). К 2021 г. распространенность СПСТ в Ивановской области в 89-621 раз выше, чем в иных субъектах ЦФО. По иным регионам ЦФО медиана уровня общей заболеваемости СПСТ не превышает 26 на 100 тыс., наиболее низкая заболеваемость отмечается в

Калужской области. По 10 из 18 регионов отмечается отрицательный тренд данного показателя за 10 лет (Таблица 3.6).

Таблица 3.6 – Медиана общей заболеваемости СПСТ с определением тренда в регионах ЦФО Российской Федерации в период с 2012 по 2021 г.

Регион	Me	Q ₁ –Q ₃	min	max	Тренд общей заболеваемости, 2012–2021 гг.
Ивановская область	1009	811–1773	209	2612	251,14
Ярославская область	26	20–31	18	33	0,25
Москва	22	19–24	13	29	0,25
Липецкая область	19	19–22	6	23	1,46
Орловская область	17	15–19	11	22	-0,30
Белгородская область	12	11–13	10	17	0,50
Курская область	12	10–14	9	21	-0,13
Московская область	12	12–16	11	24	-0,86
Владимирская область	10	9–12	8	14	-0,47
Брянская область	9	6–9	4	12	-0,13
Воронежская область	9	7–10	5	74	-0,12
Костромская область	9	7–9	6	29	1,12
Рязанская область	9	8–13	8	17	-0,25
Тамбовская область	9	7–10	5	12	-0,50
Тверская область	8	5–71	3	252	-10,29
Тульская область	7	7–9	6	128	-5,50
Смоленская область	5	5–6	4	9	0,02
Калужская область	4	3–5	2	9	0,40

Такой высокий показатель в Ивановской области значительно влияет на формирование уровня общей заболеваемости по Российской Федерации и ЦФО в целом (Таблица 3.7).

При сопоставлении показателя общей заболеваемости СПСТ в Российской Федерации и ЦФО в зависимости от включения / исключения Ивановской области были выявлены существенные различия (используемый метод: U-критерий Манна-Уитни). При исключении Ивановской области уровень общей заболеваемости СПСТ в Российской Федерации ($p=0,004$) и в ЦФО ($p< 0,001$) достоверно ниже (Рисунки 3.8, 3.9).

Таблица 3.7 – Общая заболеваемость СПСТ в Российской Федерации и ЦФО в зависимости от включения / исключения Ивановской области в период с 2012 по 2021 г.

Уровень заболеваемости		2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Me Q ₁ –Q ₃	p
РФ	с включением Ивановской области	20,8	23,8	24,7	29,2	29,9	25,7	30,2	36,5	38,4	42,0	30 25–35	0,004*
	с исключением Ивановской области	19,5	19,6	19,4	24,2	23,4	19,8	21,5	25,0	23,5	26,5	22 20–24	
ЦФО РФ	с включением Ивановской области	21,9	38,5	43,9	40,4	50,7	36,8	48,5	63,4	77,4	82,5	46 39–60	< 0,001 *
	с исключением Ивановской области	16,1	20,3	21,4	18,5	22,2	11,5	11,7	14,7	14,6	17,4	17 15–20	

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

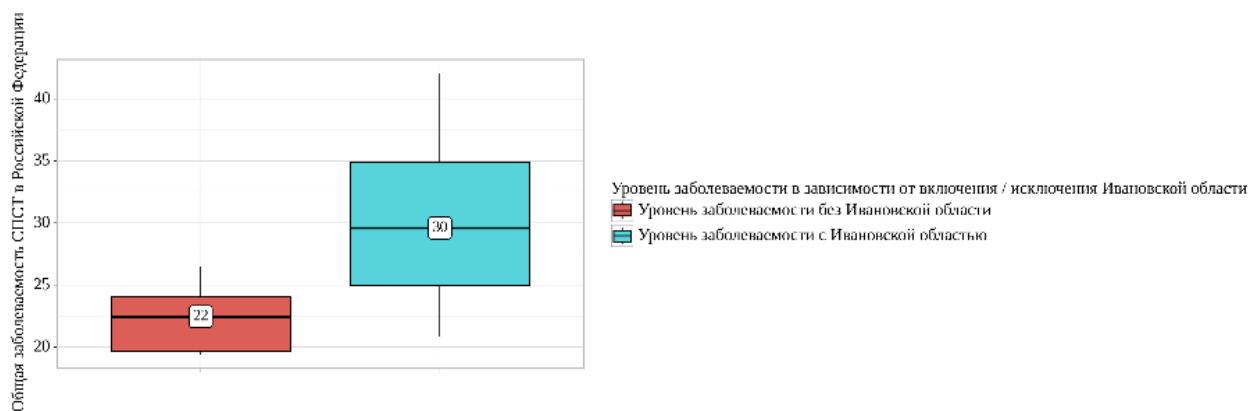


Рисунок 3.8 – Анализ общей заболеваемости СПСТ в Российской Федерации в зависимости от включения / исключения Ивановской области

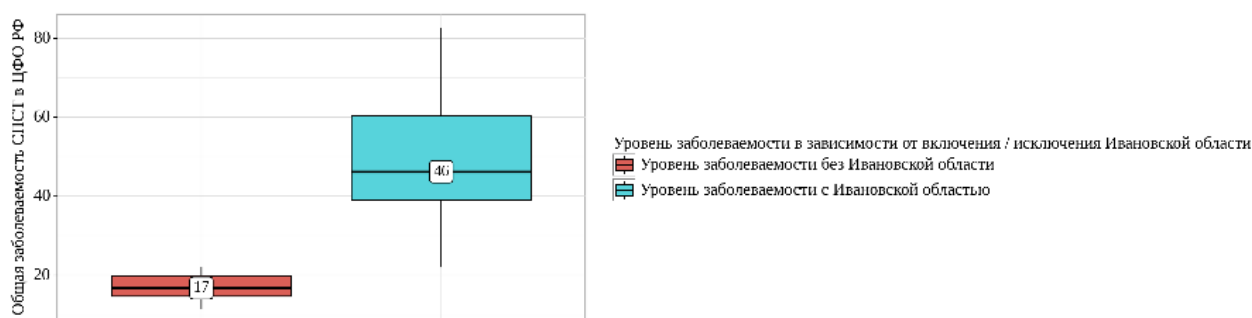


Рисунок 3.9 – Анализ общей заболеваемости СПСТ в ЦФО Российской Федерации в зависимости от включения / исключения Ивановской области

Таким образом, аномально высокий показатель заболеваемости (общей и первичной) в Ивановской области негативно влияет на статистику по заболеваемости как по Российской Федерации, так и по ЦФО в целом. Такая ситуация требует ряда образовательных мероприятий в регионе, посвященных проблеме системных поражений соединительной ткани, их диагностике и учету. В то же время данная проблема будет нивелирована с переходом на статистический учет по новой Международной классификации болезней 11 пересмотра, в соответствии с которой системная красная волчанка, дерматомиозит и системная склеродермия относятся к группе «Системные аутоиммунные заболевания» класса «Нарушения иммунной системы» (04). В данную группу не включены заболевания, связанные с дисплазией соединительной ткани.

3.4. Динамика инвалидности по причине системных поражений соединительной ткани у детей

По системным поражениям соединительной ткани в период с 2012 по 2021 г. отмечается незначительный рост числа детей-инвалидов; по Российской Федерации данный показатель увеличился в 1,2 раза (положительный тренд 0,08), по ЦФО увеличился в 1,5 раза с положительным трендом 0,2 (Рисунок 3.10).

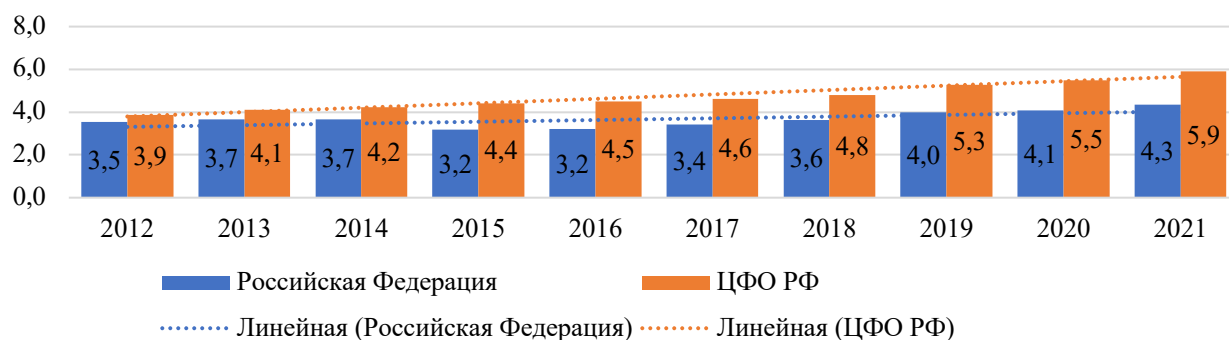


Рисунок 3.10 – Число детей-инвалидов, страдающих системными поражениями соединительной ткани, на 100 тыс. детей от 0 до 17 лет (включительно) в период с 2012 по 2021 г. в Российской Федерации и Центральном федеральном округе

Наиболее высокая распространенность детей-инвалидов с СПСТ отмечается в г. Москве, Курской, Липецкой, Тамбовской областях, наиболее низкий уровень во Владимирской и Костромской областях (Таблица 3.8).

Таблица 3.8 – Медиана распространенности детей-инвалидов, страдающих СПСТ, на 100 тыс. детей (0–17 лет) с определением тренда в регионах ЦФО Российской Федерации в период с 2012 по 2021 г.

Регион	Ме	Q ₁ –Q ₃	min	max	Тренд
Москва	7	6–7	5	8	0,19
Курская обл.	6	5–7	5	9	0,34
Липецкая область	6	5–7	4	9	0,53
Тамбовская область	6	5–6	3	8	0,26
Ярославская область	5	4–6	3	8	0,33
Ивановская область	5	4–5	3	6	0,15
Брянская область	5	4–5	3	7	-0,22
Орловская область	4	3–9	2	11	0,98
Белгородская область	4	2–6	1	7	0,47
Тульская область	4	3–4	2	4	0,01
Смоленская область	3	2–4	1	6	0,24
Рязанская область	3	3–4	2	8	0,44
Московская область	3	3–4	2	5	0,24
Воронежская область	3	2–4	2	4	0,23
Костромская область	2	2–3	0	6	0,07
Владимирская область	2	2–3	2	4	0,20

Стоит отметить, что во всех регионах, за исключением Брянской области, отмечается незначительный положительный тренд, не превышающий 1,0. Наиболее интенсивный рост числа детей-инвалидов отмечается в Орловской области с положительным трендом 0,98.

ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ ДЕБЮТА, ТЕЧЕНИЯ И ТЕРАПИИ ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

4.1. Своевременность диагностики ювенильного идиопатического артрита и назначения противоревматической терапии

При анализе возраста дебюта заболевания имеются статистически значимые различия ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Краскела-Уоллиса) (Рисунок 4.1, Таблица 4.1). 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). Стоит отметить, что не у всех пациентов удалось выявить возраст дебюта заболевания, что ограничивает выборку по данному параметру.

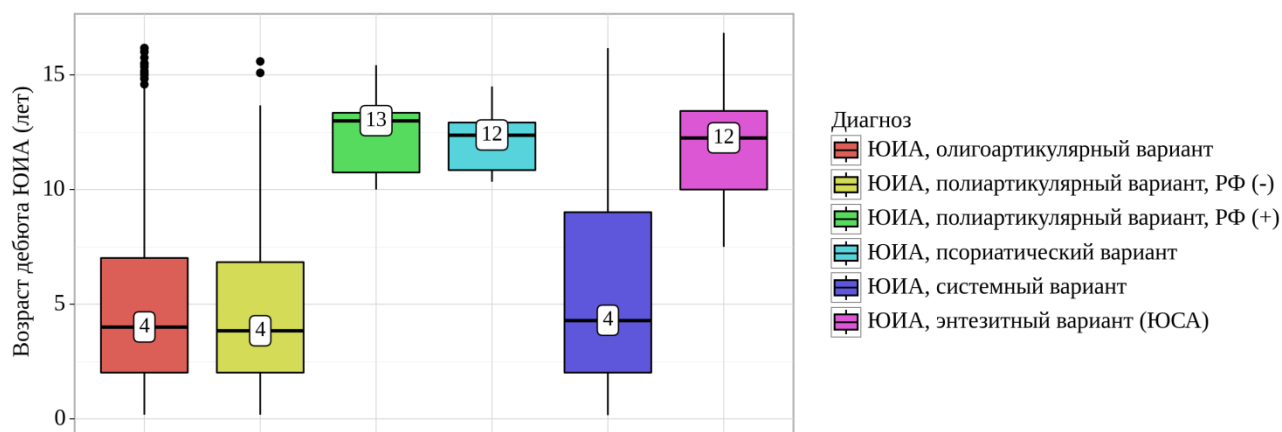


Рисунок 4.1 – Возраст дебюта ювенильного идиопатического артрита
в зависимости от варианта (n=776)

Таблица 4.1 – Возраст дебюта ЮИА в зависимости от варианта (n=776)

Вариант ЮИА	Возраст дебюта ЮИА (лет)			p
	Me	Q ₁ –Q ₃	N	
Олигоартикулярный	4	2–7	404	<0,001*
Полиартикулярный, РФ (-)	4	2–7	228	
Полиартикулярный, РФ (+)	13	11–13	13	
Псориатический	12	11–13	8	
Системный	4	2–9	80	
Энтезитный (ЮСА)	12	10–13	43	РЮИА, полиартикулярный вариант, РФ (+) – ЮИА, олигоартикулярный вариант <0,001 РЮИА, псориатический вариант – ЮИА, олигоартикулярный вариант <0,001 РЮИА, энтезитный вариант (ЮСА) – ЮИА, олигоартикулярный вариант <0,001 РЮИА, полиартикулярный вариант, РФ (+) – ЮИА, полиартикулярный вариант, РФ (-) <0,001 РЮИА, псориатический вариант – ЮИА, полиартикулярный вариант, РФ (-) <0,001 РЮИА, энтезитный вариант (ЮСА) – ЮИА, полиартикулярный вариант, РФ (-) <0,001 РЮИА, системный вариант – ЮИА, полиартикулярный вариант, РФ (+) <0,001 РЮИА, системный вариант – ЮИА, псориатический вариант <0,001 РЮИА, энтезитный вариант (ЮСА) – ЮИА, системный вариант <0,001

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

Интервал между дебютом ЮИА и верификацией диагноза статистически значимо не различается (p=0,231) (используемый метод: критерий Краскела-Уоллиса) (Таблица 4.2). Выявлено, что при всех вариантах ЮИА медиана данного интервала не превышала 2 мес., что является оптимальным показателем, учитывая дефиниции ЮИА, когда диагноз может быть верифицирован не ранее 6 нед. от момента дебюта. При системном варианте межквартильный размах составил 1–6 мес., что связано с яркой клинической картиной, наличием системных проявлений. В связи с тем, что не у всех пациентов удалось выявить возраст дебюта заболевания, а также сроки верификации диагноза, выборка по параметру интервала между дебютом заболевания и верификацией диагноза ограничена.

Таблица 4.2 – 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	

Интервал от верификации диагноза ЮИА до назначения базисной противоревматической терапии (БПВТ) у пациентов выборки составил 0,0 (0,0; 0,0) месяцев, что свидетельствует о максимально раннем назначении БПВТ. Данный интервал статистически значимо отличается ($p=0,008$) у пациентов с разными вариантами ЮИА: 0,0 (0,0; 2,0) месяцев – у пациентов с системным вариантом ЮИА и 0,0 (0,0; 0,0) – при остальных вариантах. При системном варианте ЮИА при установлении диагноза в ряде случаев проводится пульс-терапия метилпреднизолоном с дальнейшей оценкой эффективности проводимой терапии, что, вероятно, может удлинять интервал от верификации диагноза до назначения базисной терапии у ряда пациентов до одного месяца. Стоит отметить, что базисная противовоспалительная терапия при системном варианте ЮИА назначается только при наличии активного суставного синдрома, в случае преобладания внесуставных проявлений без активного артрита препараты базисной терапии не назначаются. 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 вариантам от момента верификации диагноза до инициации ГИБТ 8,0 (1,0; 35,0) и 8,5 (2,0; 36,5) месяцев соответственно. Инициация ГИБТ до 12 месяцев считается ранним назначением и положительно свидетельствует о деятельности детской ревматологической службы г. Москвы. Наиболее поздние сроки инициации ГИБТ выявлены у пациентов с

энтезитным вариантом – 13,0 (4,5; 22,0) месяцев, что, вероятно, связано с традиционным стартовым назначением сульфасалазина у большинства пациентов, при его неэффективности – смена терапии на метотрексат, и при недостаточной эффективности метотрексата – инициация биологического препарата. Стоит отметить, что статистически значимых различий по исследуемому показателю не выявлено ($p=0,453$).

4.2. Структура ювенильного идиопатического артрита

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.

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 4.3.

Отмечаются статистически значимые различия ($p<0,001$) в структуре ЮИА в зависимости от пола. Так, полиартикулярный серопозитивный по РФ в 6 раз чаще встречается у девочек, полиартикулярный серонегативный по РФ вариант в 2,3 раза чаще у девочек, а олигоартикулярный вариант в 1,9 раза чаще у девочек в сравнении с мальчиками. При системном варианте соотношение полов почти равное. Псориатический и энтезитный варианты в 2 раза чаще встречаются у мальчиков.

Таблица 4.3 – 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

Проведен пятилетний мониторинг структуры ЮИА в период с 2017 по 2021 г. (Таблица 4.4).

Таблица 4.4 – Структура ЮИА в зависимости от варианта в период с 2017 по 2021 г. (%)

Вариант ЮИА	Год					Тренд
	2017, n=752	2018, n=925	2019, n=1052	2020, n=1246	2021 n=1220	
Олигоартикулярный	35,8	37,3	43,7	52,4	52,4	+4,8
Полиартикулярный РФ (-)	37,6	35,0	30,8	32,1	32,1	-1,4
Системный	10,9	9,8	9,7	9,7	9,7	-0,3
Энтезитный	2,9	2,4	3,2	3,8	3,8	+0,3
Полиартикулярный РФ (+)	1,2	3,8	1,1	1,1	1,1	-0,3
Псориатический	1,5	0,8	0,8	0,9	0,9	-0,1
Недифференцированный	10,1	10,9	10,7	0,0	0,0	-3,1

Как видно из Таблицы 4.4, структура ЮИА, по данным мониторинга московского регистра детей с ревматическими заболеваниями, изменилась за последние 5 лет. Так, в 2017 г. доли полиартикулярного серонегативного по РФ и олигоартикулярного вариантов ЮИА были сопоставимы (37,6% и 35,8% соответственно) с незначительным преобладанием олигоартикулярного варианта. К 2021 г. олигоартикулярный вариант занимает первое место в структуре ЮИА (52,4%), рост составил 16,6%, с положительным трендом +4,8. В то же время отмечается снижение доли полиартикулярного серонегативного по РФ варианта на 5,5%, с отрицательным трендом -1,4. Доля системного варианта ЮИА в течение периода мониторинга в целом остается стабильной с незначительным

отрицательным трендом (-0,3) и уровнем 9,7% к 2021 году. Также остается стабильным уровень полиартикулярного серопозитивного варианта ЮИА с незначительным отрицательным трендом (-0,3). За период мониторинга отмечается увеличение доли энтезитного варианта с незначительным положительным трендом +0,3 и снижение доли псориатического варианта с незначительным отрицательным трендом -0,1. Стоит отметить, что в 2020 г. проведен пересмотр выписных эпикризов пациентов с недифференцированным вариантом на соответствие международной классификации ювенильного идиопатического артрита (ILAR), что позволило отнести данных пациентов к иным вариантам [80].

4.3. Характер течения ювенильного идиопатического артрита

Течение заболевания оценивалось на основании последних выписок из стационара по степени активности, рентгенологической стадии и степени функциональных нарушений.

Распределение по степени активности у пациентов с разными вариантами ЮИА представлено на Рисунке 4.2 и в Таблице 4.5.

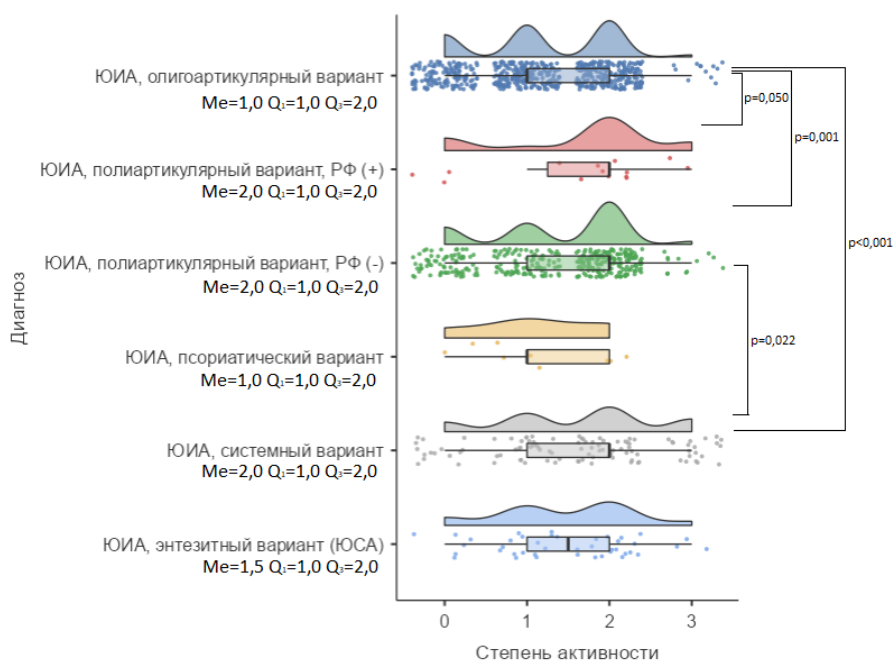


Рисунок 4.2 – Степень активности у пациентов в зависимости от варианта ЮИА (n = 1114)

Нулевая степень активности отмечается у 241 (21,6%) пациента, первая – у 343 (30,8%), вторая – у 481 (43,2%), третья степень – у 49 (4,4%) пациентов. Степень активности заболевания в зависимости от варианта ЮИА статистически значимо различается ($p < 0,001$). У пациентов с системным вариантом ЮИА в 9,7 раз чаще наблюдается третья степень активности, по сравнению с пациентами, у которых отмечается олигоартикулярный вариант, и в 5,7 раз чаще, чем у пациентов с полиартикулярным серонегативным по РФ вариантом (Таблица 4.5).

Таблица 4.5 – Распределение по степеням активности в зависимости от варианта ЮИА (n = 1114)

Вариант ЮИА	Степень активности				p
	0	1	2	3	
Олигоартикулярный (n=590)	24,1%	34,6%	39,3%	2,0%	<0,001
Полиартикулярный РФ (-) (n=356)	20,5%	25,3%	50,8%	3,4%	
Полиартикулярный РФ (+) (n=14)	21,4%	7,1%	57,1%	14,3%	
Псориатический (n=9)	22,2%	44,4%	33,3%	0,0%	
Системный (n=103)	14,6%	28,2%	37,9%	19,4%	
Энтезитный (n=42)	14,3%	35,7%	42,9%	7,1%	

Распределение пациентов по рентгенологической стадии в зависимости от варианта ЮИА представлено на Рисунке 4.3 и в Таблице 4.6.

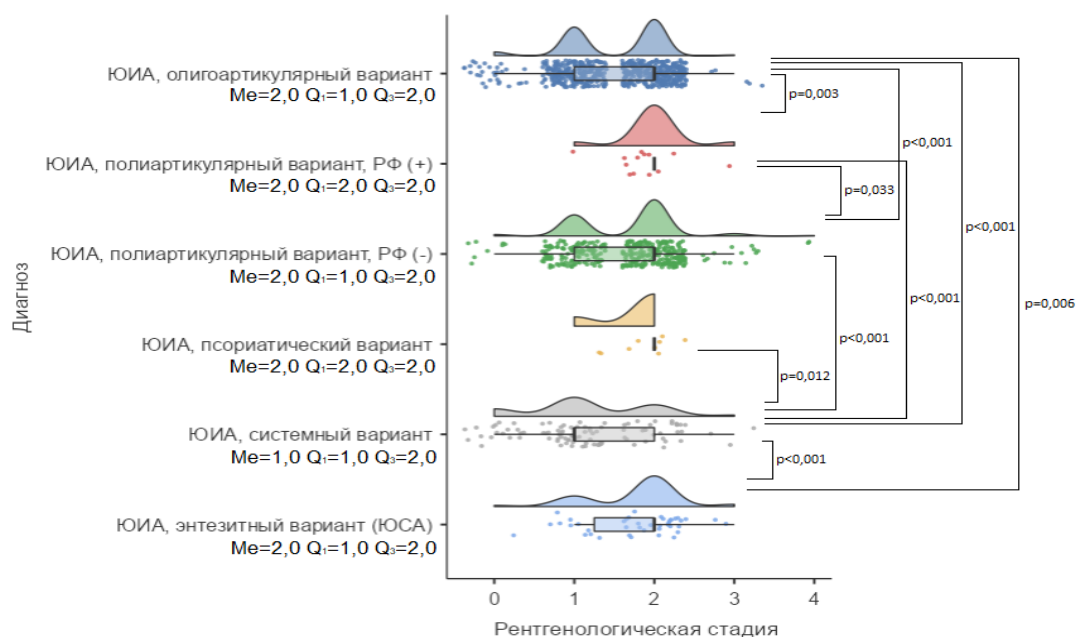


Рисунок 4.3 – Рентгенологическая стадия пациентов в зависимости от варианта ЮИА (n=1087)

У 57 (5,2%) пациентов отмечается нулевая рентгенологическая стадия, у 419 (38,5%) – первая стадия, у 585 (53,8%) – вторая, у 24 (2,2%) – третья, и у двух (0,2%) детей отмечается четвертая стадия. По рентгенологической стадии во взаимосвязи от варианта ЮИА имеются статистически значимые различия ($p < 0,001$). Так, отсутствие рентгенологических изменений чаще отмечалось у пациентов с системным вариантом ЮИА – 18,9%, что обусловлено течением самого заболевания, при котором клиника заболевания включает преимущественно внесуставные проявления (лихорадка, сыпь, гепатоспленомегалия, серозиты и т. д.). У пациентов с суставными вариантами ЮИА в основном отмечаются вторая и третья рентгенологические стадии. Стоит отметить, что при олигоартикулярном варианте ЮИА чаще, чем у пациентов с иными суставными вариантами, отмечается первая рентгенологическая стадия (41,5%). Преобладание второй рентгенологической стадии отмечено у всех пациентов с суставными вариантами. Наибольшая деструкция суставов отмечается у пациентов с серопозитивным по РФ вариантом (92,3% пациентов имеют вторую и третью рентгенологические стадии).

Таблица 4.6 – Распределение пациентов по рентгенологической стадии в зависимости от варианта ЮИА (n=1087)

Вариант ЮИА	Рентгенологическая стадия					p
	0	1	2	3	4	
Олигоартикулярный (n=579)	5,2%	41,5%	52,5%	0,9%	0,0%	<0,001
Полиартикулярный РФ (-) (n=349)	2,3%	34,4%	59,0%	3,7%	0,6%	
Полиартикулярный РФ (+) (n=13)	0,0%	7,7%	84,6%	7,7%	0,0%	
Псориатический (n=9)	0,0%	22,2%	77,8%	0,0%	0,0%	
Системный (n=95)	18,9%	48,4%	29,5%	3,2%	0,0%	
Энтезитный (n=42)	2,4%	23,8%	69,0%	4,8%	0,0%	

Распределение пациентов по степени функциональных нарушений в зависимости от варианта ЮИА представлено на Рисунке 4.4 и в Таблице 4.7.

Из 1103 пациентов первая степень функциональных нарушений отмечается у 467 (42,3%), вторая – у 579 (52,5%) и третья – у 57 (5,2%) детей. Структура функциональных нарушений статистически значимо различается ($p < 0,001$). Вторая степень функциональных нарушений в 1,3 раза отмечается чаще у пациентов с полиартикулярным вариантом РФ (-), чем у пациентов с олигоартикулярным, и в

1,4 раза чаще, чем с системным вариантом. При системном варианте третья степень встречается в 4 раза чаще, чем при олигоартикулярном, и в 1,9 раз чаще, чем при полиартикулярном РФ (-). Стоит отметить, что, по данным исследования, не зарегистрированы пациенты с четвертой степенью функциональных нарушений (Таблица 4.7).

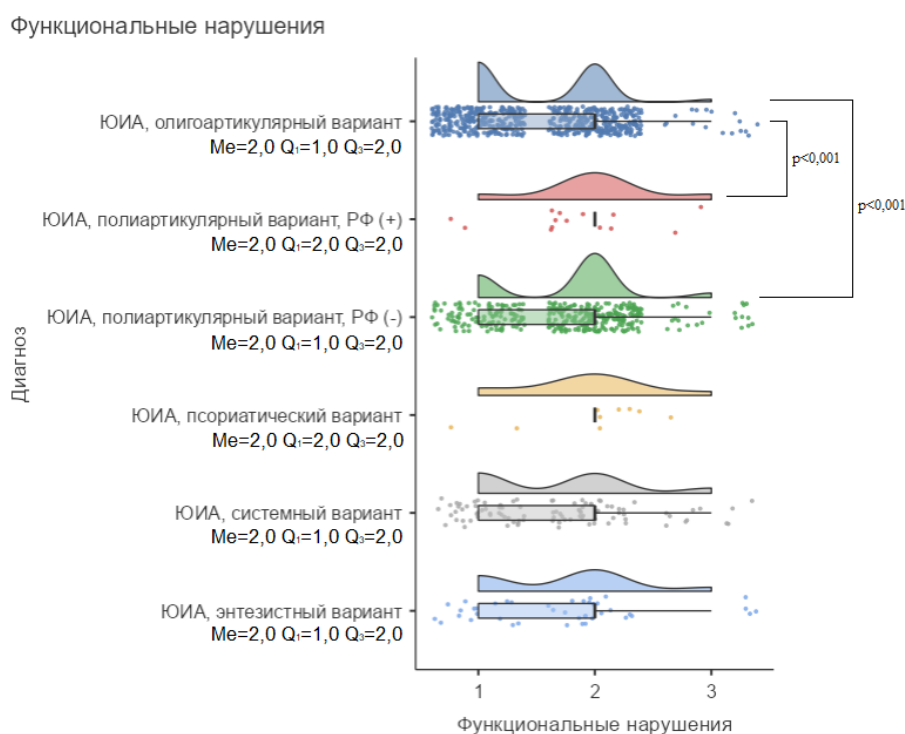


Рисунок 4.4 – Функциональные нарушения пациентов с ЮИА в зависимости от типа ЮИА (n = 1103)

Таблица 4.7 – Распределение пациентов по степени функциональных нарушений в зависимости от варианта ЮИА (n=1103)

Вариант ЮИА	Степень функциональных нарушений			p
	1	2	3	
Олигоартикулярный (n=588)	49,7%	47,4%	2,9%	<0,001
Полиартикулярный РФ (-) (n=354)	31,6%	62,1%	6,3%	
Полиартикулярный РФ (+) (n=14)	14,3%	71,4%	14,3%	
Псориатический (n=9)	22,2%	66,7%	11,1%	
Системный (n=96)	44,8%	43,8%	11,4%	
Энтезистный (n=42)	38,1%	52,4%	9,5%	

4.4. Увеит, ассоциированный с ювенильным идиопатическим артритом

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 ($p<0,001$). Увеит не встречался у пациентов с полиартикулярным РФ (+), псориатическим и системным вариантами ЮИА (Таблица 4.8).

Таблица 4.8 – 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 145 пациентов одностороннее поражение глаз отмечается у 28 (32,6%) детей с олигоартикулярным вариантом ЮИА, у 15 (27,8%) с полиартикулярным серонегативным по РФ вариантом и у двух – (40,0%) с энтезитным вариантом. Двустороннее поражение глаз при олигоартикулярном варианте отмечается у 58 (67,4%) детей, при полиартикулярном РФ (-) – у 39 (72,2%), и при энтезитном варианте ЮИА у 3-х (60,0%) пациентов. Структура поражения глаз в зависимости от варианта ЮИА статистически значимо не различается ($p=0,638$).

Статистически значимые различия при исследовании активности увеита в зависимости от варианта ювенильного идиопатического артрита не выявлены ($p=0,687$) (Таблица 4.9).

Таблица 4.9 – Активность увеита в зависимости от варианта ЮИА (n=145)

Вариант ЮИА	Активность увеита			p
	Активный	Ремиссия	Субактивный	
Олигоартикулярный (n=86)	7 (8,2%)	66 (76,7%)	13 (15,1%)	0,687
Полиартикулярный РФ (-) (n=54)	4 (7,4%)	43 (79,6%)	7 (13%)	
Энтезитный (n=5)	0 (0,0%)	4 (80,0%)	1 (20,0%)	

Из Таблицы 4.9 видно, что у большинства пациентов (76,7–80%) отмечается ремиссия увеита. Стоит отметить, что при энтезитном варианте отсутствуют пациенты с активным течением увеита, но чаще, чем при других вариантах, отмечается субактивное течение (20,0%) [7].

4.5. Базисная противовоспалительная терапия ювенильного идиопатического артрита

Всего базисную противовоспалительную терапию получали 79,1% (n=965) пациентов. Структура базисной терапии представлена на Рисунке 4.5.

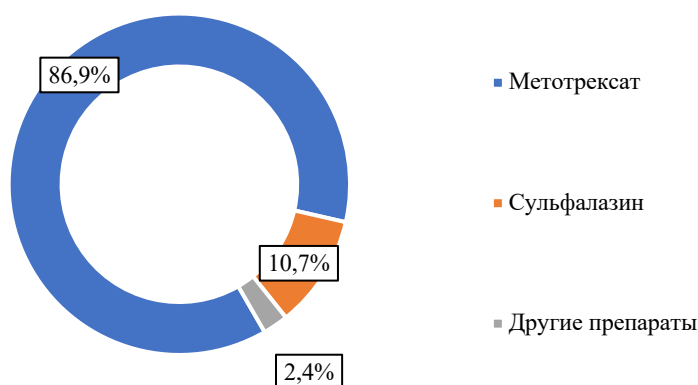


Рисунок 4.5 – Структура базисной противоревматической терапии

В структуре базисной противовоспалительной терапии 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) [106].

За период мониторинга с 2017 по 2021 г. в структуре базисной противовоспалительной терапии, по данным московского регистра, значительных изменений не произошло. Препаратом выбора является метотрексат, на долю которого приходится 84–86,9% от всех назначений БПВТ, отмечается положительный тренд в назначении данного препарата (+0,54). Второе место приходится на сульфасалазин, который получали 9,4–10,7% пациентов (тренд +0,41). Доля иных БПВТ в структуре терапии ЮИА за последние 5 лет снизилась на 4,2%, с отрицательным трендом (-0,95). Структура БПВТ за период мониторинга представлена в Таблице 4.10.

Таблица 4.10 – Структура базисной противовоспалительной терапии в период с 2017 по 2021 г. (%)

БПВП	Год					Тренд
	2017, n=554	2018, n=747	2019, n=844	2020, n=908	2021, n=965	
Метотрексат	84	84,6	85	84,2	86,9	+0,54
Сульфасалазин	9,4	11,8	10	13,3	10,7	+0,41
Иные препараты	6,6	3,6	5	2,5	2,4	-0,95

По приему базисных противовоспалительных препаратов имеются статистически значимые различия ($p < 0,001$) OR=1,932, 95% ДИ [1,460-2,556]. Базисную терапию принимали 965 (79,1%) пациентов, из них 314 (32,5%) мальчиков и 651 (67,5%) девочка (Таблица 4.11).

Таблица 4.11 – Назначение препаратов базисной терапии в зависимости от пола (n=965)

Базисный препарат	Мальчики (n=314)	Девочки (n=651)	p
Метотрексат (n=839)	250 (29,8%)	589 (70,2%)	<0,001
Сульфасалазин (n=103)	58 (56,3%)	45 (43,7%)	
Другие препараты (n=23)	6 (26,1%)	17 (73,9%)	

Как видно из Таблицы 4.11, сульфасалазин чаще принимали мальчики, что связано с преобладанием у мужского пола энтезитного варианта и предпочтением в его терапии сульфасалазина.

Имеются статистически значимые различия по частоте назначения базисной терапии в зависимости от варианта ЮИА ($p < 0,001$). Базисную терапию получали 82,0% ($n=524$) пациентов с олигоартикулярным вариантом ЮИА, 85,5% ($n=335$) – с полиартикулярным серонегативным по РФ вариантом, 85,7% ($n=12$) – с полиартикулярным серопозитивным по РФ вариантом, 81,8% ($n=9$) – с псориатическим вариантом, 65,2% ($n=30$) пациентов с энтезитным вариантом ЮИА. Стоит отметить, что при системном варианте базисная терапия назначалась реже, лишь 46,6% ($n=55$) пациентов получали препараты базисной терапии. Структура базисной терапии в зависимости от варианта ЮИА статистически значимо различается ($p < 0,001$). Пациенты с полиартикулярным серопозитивным вариантом по РФ в 100% случаев принимали в качестве базисной терапии метотрексат. При энтезитном варианте равное количество пациентов получали метотрексат и сульфасалазин (Таблица 4.12).

Таблица 4.12 – Базисные препараты в соотношении с вариантами ЮИА ($n=965$)

Вариант ЮИА \ БПВП	Метотрексат	Сульфасалазин	Другие препараты	p
Олигоартикулярный ($n=524$)	444 (84,7%)	71 (13,5%)	9 (1,7%)	<0,001
Полиартикулярный РФ (-) ($n=335$)	315 (94,0%)	17 (5,1%)	3 (0,9%)	
Полиартикулярный РФ (+) ($n=12$)	12 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Псориатический ($n=9$)	8 (88,9%)	0 (0,0%)	1 (11,1%)	
Системный ($n=55$)	45 (81,8%)	0 (0,0%)	10 (18,2%)	
Энтезитный ($n=30$)	15 (50,0%)	15 (50,0%)	0 (0,0%)	

Среди пациентов с ЮИА, ассоциированным с увеитом, на базисной терапии метотрексатом у 76,4% ($n=94$) пациентов отмечалась ремиссия, из них 55 пациентов находились на комбинированной терапии метотрексата и ГИБП. У 7,3% пациентов ($n=9$) отмечался активный увеит, из них 7 пациентов получали комбинированную терапию с ГИБП, и у 16,3% ($n=20$) увеит протекал субактивно. У 3-х (100,0%) пациентов, принимающих сульфалазин, отмечалась ремиссия увеита. Среди пациентов, принимающих другие базисные препараты, у одного (50,0%) отмечался активный увеит и у одного (50,0%) ремиссия. По активности увеита статистически значимых различий не выявлено ($p=0,19$) (Таблица 4.13).

Таблица 4.13 – Активность увеита в зависимости от базисных препаратов

Активность увеита	Не принимают базисные препараты	Принимают базисные препараты	p
Активный	1 (5,9%)	10 (7,8%)	0,517
Ремиссия	15 (88,2%)	98 (76,6%)	
Субактивный	1 (5,9%)	20 (15,6%)	

Как видно из Таблицы 4.13, у большинства пациентов – 76,6% (n=98) – принимающих базисную терапию, увеит находится в стадии ремиссии. Стоит отметить, что 57 пациентов из них получают комбинированную терапию с ГИБП. Также ремиссия отмечается у 15 пациентов, не получающих базисную терапию, но 12 из них получают различные генно-инженерные биологические препараты и только у 3-х пациентов увеит находится в безлекарственной ремиссии.

4.6. Генно-инженерная биологическая терапия ювенильного идиопатического артрита

Генно-инженерную биологическую терапию получили 43,0% (n=525) пациентов. Структура ГИБТ представлена на Рисунке 4.6.

На Рисунке 4.6 видно, что в структуре ГИБТ у детей преобладают ингибиторы ФНО-α (этанерцепт, адалимумаб, голимумаб) – 76,4%. На этанерцепт приходится 50,7% (n=266) назначений, второе место в структуре ГИБТ занимает адалимумаб, его получали 23% (n=121) пациентов. Тоцилизумаб, представляющий антитела к рецепторам IL-6, 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. Так, абатацепт назначался лишь 3,4% (n=18) пациентам, голимумаб и канакинумаб получали по 2,7% пациентов, по 14 человек в каждой группе соответственно. Инфликсимаб, не имеющий показаний для детского возраста в терапии ЮИА, был назначен off-label только одному пациенту (0,2%).

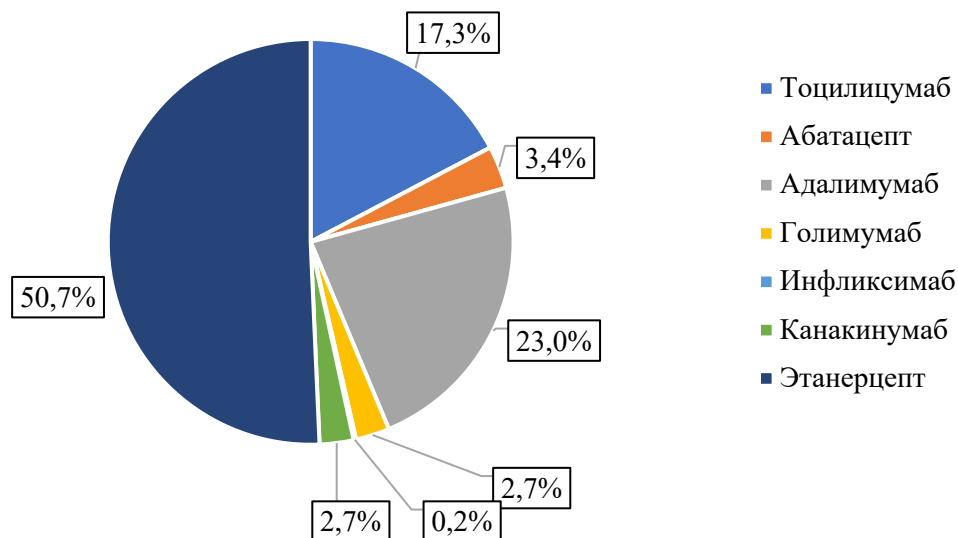


Рисунок 4.6 – Структура генно-инженерной биологической терапии

За период мониторинга с 2017 по 2021 г. в структуре ГИБТ у детей преобладают ингибиторы ФНО- α (этанерцепт, адалимумаб, голимумаб). Частота использования этанерцепта за 5 лет увеличилась с 44,9% до 50,7%, с положительным трендом +1,3. Доля адалимумаба в структуре ГИБТ уменьшилась на 1,5% с незначительным отрицательным трендом (-0,3). Частота использования тоцилизумаба за пятилетний период снизилась на 3,5%, с незначительным отрицательным трендом (-0,4). Отмечается отрицательный тренд частоты применения абатацепта (-1,5), его доля за пятилетний период уменьшилась на 5,7%. Голимумаб начали использовать у детей с ЮИА в Москве в 2019 г., и частота его применения за 3 года выросла с 1,1% до 2,7%, с трендом +0,7. Канакинумаб используется в терапии системного варианта ЮИА в Москве с 2018 г., и к 2021 г. его доля в структуре терапии увеличилась на 1,7% с положительным трендом +0,8. Инфликсимаб достаточно редко применяется для пациентов с ЮИА, так как не имеет официальных показаний (Таблица 4.14).

Таблица 4.14 – Структура генно-инженерной биологической терапии в период с 2017 по 2021 г. (%)

ГИБП	Год					Тренд
	2017, n=324	2018, n=367	2019, n=400	2020, n=438	2021, n=525	
Этанерцепт	44,9	45,1	43,3	42,4	50,7	+1,3
Адалимумаб	24,5	25,3	25,5	25,5	23	-0,3
Тоцилизумаб	20,8	20,1	21,3	21,8	17,3	-0,4
Абатацепт	9,1	7,9	6,5	4,8	3,4	-1,5
Канакинумаб	0	1	1,7	3,5	2,7	+0,8
Голимумаб	0	0	1,1	2	2,7	+0,7
Инфликсимаб	0,7	0,6	0,6	0	0,2	-0,7

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 ($p < 0,001$). Отмечено, что при всех суставных вариантах ЮИА препаратами выбора были ингибиторы ФНО- α , причем при олигоартикулярном, полиартикулярных, энтезитном вариантах большинство пациентов получали этанерцепт (50–61,9%). При псориатическом варианте из 3 пациентов на ГИБТ 2 пациента получали терапию адалимумабом. При системном варианте ЮИА доминирующее большинство пациентов получали тоцилизумаб (72,5%), на втором месте в структуре ГИБТ при данном варианте был канакинумаб, который получали 15,4% пациентов (Таблица 4.15).

Комбинацию базисной и генно-инженерной биологической терапии получали 69,5% (n=365) пациентов. Выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) OR=0,361 95% ДИ [0,272-0,480]. Пациенты, получающие сульфасалазин, в 3,1 раза чаще находились на терапии этанерцептом по сравнению с пациентами на иных базисных препаратах (Таблица 4.16).

Таблица 4.15 – 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%)
Адалимумаб	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

Таблица 4.16 – Соотношение генно-инженерных биологических препаратов с базисными противовоспалительными препаратами

ГИБП	Метотрексат (n=341)	Сульфасалазин (n=11)	Другие препараты (n=13)
Тоцилизумаб	43 (12,6%)	1 (9,1%)	4 (30,8%)
Абатацепт	13 (3,8%)	0 (0,0%)	1 (7,7%)
Адалимумаб	101 (29,6%)	2 (18,2%)	1 (7,7%)
Голимумаб	11 (3,2%)	0 (0,0%)	1 (7,7%)
Инфликсимаб	1 (0,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Канакинумаб	3 (0,9%)	0 (0,0%)	3 (23,1%)
Этанерцепт	169 (49,6%)	8 (72,7%)	3 (23,1%)

4.7. 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 [17; 136].

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. Общая характеристика пациентов, которым проводилась смена или отмена терапии, представлена в Таблице 4.17.

Таблица 4.17 – Характеристика пациентов с эпизодами смены или отмены терапии (n=46)

Характеристика	Показатель
Пол (женский), n (%)	33 (71,7)
Возраст (лет), медиана (Q1; Q3)	12 (8; 14)
Вариант ЮИА	
▪ системный, n (%)	13 (28,3)
▪ полиартикулярный серонегативный по РФ, n (%)	18 (39,1)
▪ олигоартикулярный, n (%)	13 (28,3)
▪ энтезитный, n (%)	2 (4,3)
Наличие увеита, n (%)	25 (54,4)
Базисный противовоспалительный препарат, n (%)	35 (76,1)
▪ метотрексат	32 (69,5)
▪ сульфасалазин	2 (4,4)
▪ циклоспорин А	1 (2,2)
Генно-инженерный биологический препарат, общее количество инициаций за весь период исследования, n	
текущая терапия, n / терапия отменена n (% от общего числа назначений)	
▪ абатацепт	25 18 / 7 (28,0)
▪ адалимумаб	143 121 / 22 (15,4)
▪ голимумаб	15 14 / 1 (6,7)
▪ канакинумаб	15 14 / 1 (6,7)
▪ тоцилизумаб	103 91 / 12 (11,7)
▪ этанерцепт	284 266 / 18 (6,3)

Как видно из Таблицы 4.17, большая часть пациентов, включенных в исследование, – девочки. В исследовании преобладали пациенты с

полиартикулярным серонегативным по РФ, олигоартикулярным и системным вариантами. В первой линии ГИБТ наиболее часто назначался этанерцепт.

При первичном анализе выживаемости ГИБТ при ЮИА получены следующие данные: лучшее удержание на терапии показали этанерцепт, адалимумаб, голимумаб, канакинумаб. Данные о выживаемости терапии представлены в Таблице 4.18 и на Рисунке 4.7.

Таблица 4.18 – Средние значения времени выживания терапии

ГИБП	Выживаемость (мес.)	Стандартная ошибка	95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
Адалимумаб	80	6	68	92
Абатацепт	43	6	30	55
Этанерцепт	164	12	141	188
Тоцилизумаб	75	4	66	83
Канакинумаб	96	11	75	118
Инфликсимаб	30	13	5	55
Голимумаб	63	4	56	70
Ритуксимаб	51	0	51	51
Все	145	9	128	162

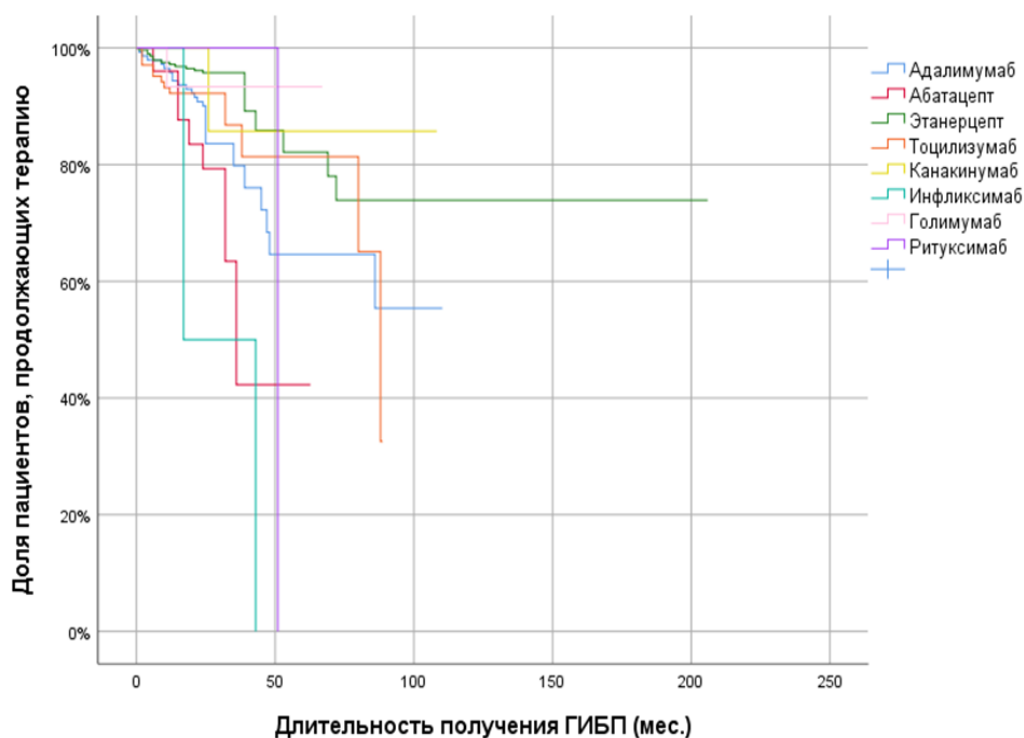


Рисунок 4.7 – Выживаемость генно-инженерной биологической терапии в зависимости от получаемого препарата

Как видно из Таблицы 4.18 и Рисунка 4.7, единичные пациенты на ритуксимабе, инфликсимабе полностью сошли с данной терапии в срок до 51 мес., для абатацепта достигнута медиана на 36 мес. от начала терапии, для тоцилизумаба – 88 мес. от начала терапии. Стоит отметить, что по иным препаратам доля пациентов, продолжающих терапию, не достигла медианы и превышает 50%, что свидетельствует о высокой выживаемости.

Эпизоды переключения, реже отмены препаратов были произведены для абатацепта в 28% случаев от общего числа назначений данного вида терапии, этанерцепта – в 6,3%, канакинумаба и голимумаба – в 6,7% случаев соответственно. Одному пациенту, которому был назначен ритуксимаб, препарат был отменен; двум пациентам, которые получали терапию инфликсимабом, проведено переключение на иной ГИБП. Данные препараты не имеют показаний для детского возраста и назначались off-label, замена терапии осуществлялась при возможности переключения на препарат, имеющий показания для детского возраста. Отмена ГИБП проводилась в тех случаях, когда пациент не нуждался в продолжении биологической терапии.

Из 64 изучаемых случаев переключения или отмены препарата в 58 было произведено переключение на иной препарат, и в 6 случаях ГИБТ была отменена. Переключение с первой линии терапии на препарат второй линии отмечено у 42 пациентов. Переключение с препарата второй линии на препарат третьей линии отмечено у 15 пациентов, переключение с третьей линии на четвертую – у 2 пациентов. У 1 пациента в исследовании зарегистрировано переключение с четвертой линии биологической терапии на пятую. Более подробно схема переключений представлена на Рисунке 4.8. У 4 пациентов терапия отменена по причине достижения стойкой клинико-лабораторной ремиссии. У 1 пациента произведена отмена терапии по причине развития синдрома активации макрофагов, у 1 пациента терапия отменена вследствие того, что препарат не имел официальных показаний в детском возрасте, оба пациента продолжают получать препараты базисной терапии, возобновления иного ГИБТ не потребовалось.

Длительность терапии в зависимости от причин отмены или замены терапии представлена в Таблице 4.19.

Таблица 4.19 – 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	

Как видно из Таблицы 4.19, отмечаются статистически значимые различия длительности терапии в зависимости от причины отмены или замены терапии ($p<0,001$). При сравнении групп попарно установлено, что длительность терапии была существенно выше при вторичной неэффективности (обострение суставного синдрома) по сравнению с длительностью терапии при развитии непереносимости ГИБП ($p=0,024$) и при первичной неэффективности ($p=0,016$). Также статистически значимо отличается длительность терапии при первичной неэффективности и вторичной неэффективности в виде обострения увеита ($p=0,045$).

В структуре причин, послуживших причиной отмены предыдущей линии генно-инженерной биологической терапии и дальнейшего переключения на иной препарат, основное место занимает вторичная неэффективность – 57,8%, на первичную неэффективность пришлось 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*. У 1 пациента (1,6% случаев) отменена терапия ритуксимабом по причине назначения *off-label*. Отмена терапии по причине достижения ремиссии отмечена в 6,2% случаев.

Медиана длительности терапии до события, послужившего причиной смены или отмены терапии в зависимости от препарата, статистически значимо не отличалась ($p>0,05$).

Медиана длительности терапии адалимумабом до наступления вторичной неэффективности в виде обострения суставного синдрома составила 19 месяцев (12,3–28,5), обострения увеита – 24 месяца (20–45), первичной неэффективности – 9 мес., непереносимость терапии в виде аллергической реакции зарегистрирована у одного пациента через 1 месяц от начала терапии. У двух пациентов адалимумаб отменен по причине достижения ремиссии, медиана которой пришлась на 19,5 мес. (18,8–20,3).

Медиана длительности приема абатацепта до наступления вторичной неэффективности – обострение суставного синдрома – составила 19 (17,0–27,5) месяцев. У единичных пациентов терапия отменена по причине обострения увеита через 32 мес., первичной неэффективности – через 10,5 месяца. У 1 пациента терапия абатацептом была отменена по причине развития аллергической реакции, которая была зарегистрирована через 2 года от начала терапии.

Отмена голимумаба зарегистрирована только в одном случае, причиной отмены послужило обострение увеита, развившееся через 11 мес. от начала терапии. Канакинумаб отменялся также только в одном случае по причине развития синдрома активации макрофагов через 26 мес. от начала терапии. Ритуксимаб был назначен одному пациенту и отменен через 51 мес. по причине отсутствия официальных показаний в детском возрасте.

Инфликсимаб назначался 2 пациентам. В первом случае препарат отменен по причине развития вторичной неэффективности (обострение суставного синдрома) через 43 мес. от начала терапии. Во втором случае препарат отменен по причине развития непереносимости через 17 мес. от начала терапии.

Выявлено, что у 2 пациентов на терапии тоцилизумабом вторичная неэффективность в виде обострения суставного синдрома развивалась через 84 мес. (7 лет), обострение увеита зарегистрировано у 3 пациентов в среднем через 12 мес. от начала терапии. У 1 пациента на терапии тоцилизумабом произведена отмена по причине развития синдрома активации макрофагов через 9 мес. от начала терапии. Отсутствие ответа на терапию (первичная неэффективность) явилось причиной отмены тоцилизумаба у 4 пациентов в среднем через 4 мес. от начала терапии. У 1 пациента препарат отменен через 2 мес. в связи с развитием аллергической реакции. У 1 пациента терапия отменена через 3 года (38 мес.) по причине стойкой ремиссии.

На терапии этанерцептом у 6 пациентов терапия отменена по причине развития вторичной неэффективности (обострение суставного синдрома), медиана срока терапии равна 31,5 мес. (21,75–39,0), обострение увеита зарегистрировано у 1 пациента через 6 лет (72 мес.) от начала терапии. Отмена терапии по причине первичной неэффективности была зарегистрирована у 1 пациента через 9 месяцев. По причине непереносимости терапия отменена 3 пациентам в среднем через 4 месяца от инициации ГИБП. Одному пациенту терапия отменена по причине ремиссии через 69 мес. (Рисунок 4.8, Таблица 4.20).

Как видно из Таблицы 4.20, наиболее частой причиной отмены абатацепта была вторичная неэффективность препарата в виде обострения суставного синдрома (42,9%). Адалимумаб также чаще отменялся по причине развития вторичной неэффективности (обострение суставного синдрома у 36,4%, обострение увеита у 40,9% пациентов). Основной причиной отмены тоцилизумаба была первичная неэффективность – 33,3% от всех случаев отмены терапии. Отмена этанерцепта в связи с развитием вторичной неэффективности (обострение суставного синдрома) зарегистрирована у 33,3%, у 27,9% пациентов терапия отменена по причине развития увеита *de novo*. Отмена терапии по причине вторичной неэффективности, в виде обострения суставного синдрома, в 2,5 раза встречается чаще, чем отмена по причине непереносимости и первичной неэффективности терапии.

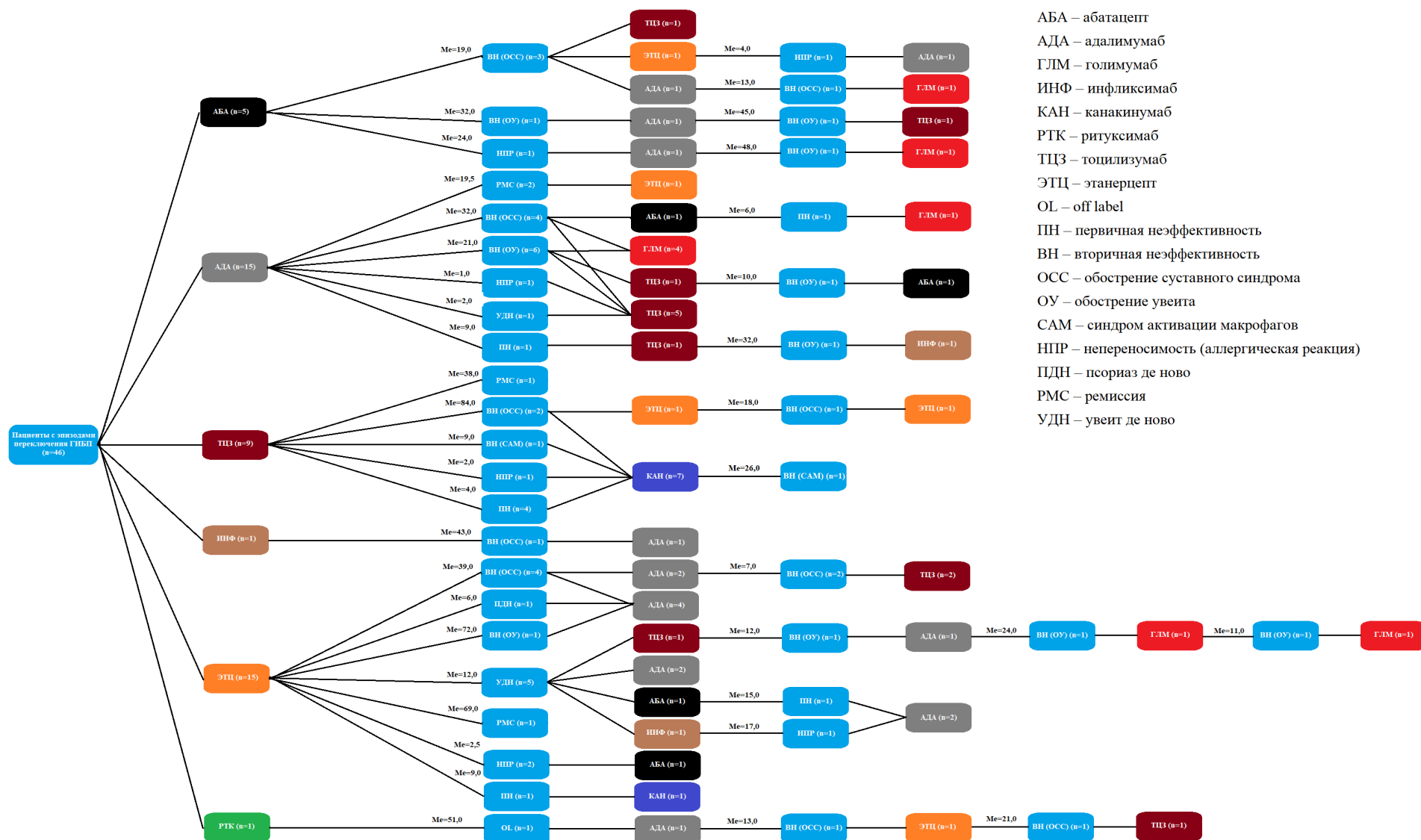


Рисунок 4.8 – Структура причин и схема переключения генно-инженерных биологических препаратов

Таблица 4.20 – Причина смены или отмены генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП)

ГИБП, n=64	Причина переключения/отмены ГИБП								
	Off label, n=1, (1,6%)	Вторичная неэффективность, n=37 (57,8%)			Непереносимость (аллергическая реакция), n=7 (10,9%)	Первичная неэффективность, n=8 (12,5%)	Псориаз de novo, n=1 (1,6%)	Ремиссия, n=4 (6,2%)	Увеит de novo, n=6 (9,4%)
		Обострение суставного синдрома, n=20 (31,3%)	Обострение увеита, n=15 (23,4%)	Синдром активации макрофагов, n=2 (3,1%)					
Абатацепт, n=7	-	3 (42,9%)	1 (14,3%)	-	1 (14,3%)	2 (28,6%)	-	-	-
Адалимумаб, n=22	-	8 (36,4%)	9 (40,9%)	-	1 (4,5%)	1 (4,5%)	-	2 (9,1%)	1 (4,5%)
Голимумаб, n=1	-	-	1 (100,0%)	-	-	-	-	-	-
Инфликсимаб, n=2	-	1 (50,0%)	-	-	1 (50,0%)	-	-	-	-
Канакинумаб, n=1	-	-	-	1 (100,0%)	-	-	-	-	-
Ритуксимаб, n=1	1 (100,0%)	-	-	-	-	-	-	-	-
Тоцилизумаб, n=12	-	2 (16,7%)	3 (25,0%)	1 (8,3%)	1 (8,3%)	4 (33,3%)	-	1 (8,3%)	-
Этанерцепт, n=18	-	6 (33,3%)	1 (5,6%)	-	3 (16,7%)	1 (5,6%)	1 (5,6%)	1 (5,6%)	5 (27,8%)

Анализ последовательности переключений проведен для 58 эпизодов переключения на другой ГИБП. При этом большая часть пациентов переключилась на адалимумаб – 17 (29,3%) из всех случаев смены терапии (Таблица 4.21).

Таблица 4.21 – 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

Как видно из Таблицы 4.21, большинство пациентов переключились с абатацепта, инфликсимаба и этанерцепта на адалимумаб, а большая часть пациентов, получавших адалимумаб, переключились на голимумаб (n=7) и тоцилизумаб (n=10). На канакинумаб в основном переключались после тоцилизумаба (n=7). Стоит отметить, что одному пациенту со множественной рефрактерностью к разным ГИБП после перерыва вновь был назначен голимумаб. Еще одному пациенту также после перерыва терапией этанерцепта вновь был назначен данный препарат.

4.8. Клинический случай ребенка с ювенильным идиопатическим артритом

Пациент В., девочка 8 лет, дата рождения 04.09.2013.

Первичное обращение на консультацию ревматолога 19.01.2018 в возрасте 4 лет 4 мес. На момент осмотра – жалобы на боли в правом коленном суставе, правом локтевом суставе, невозможность собрать кисти в кулак. Утренняя скованность до 120 минут.

Анамнез заболевания: начало заболевания в конце октября 2017 г., когда появилась боль в суставах, утренняя скованность до 60 минут. С декабря 2017 г. отмечается ограничение объема движений в мелких суставах кистей (не может собрать кисти в кулак), нарастание длительности утренней скованности. Обратились к педиатру, назначено дообследование, консультация ревматолога, терапию не получали. Наследственный анамнез по ревматическим заболеваниям не отягощен.

Результаты обследования:

- ОАК от 10.01.2018: увеличение СОЭ до 16 мм/ч.
- ОАМ от 10.01.2018: вариант нормы.
- Б/х крови от 10.11.2017: СРБ, АСЛО, РФ – норма.

Объективно: состояние удовлетворительное. Кожа, видимые слизистые чистые, высыпаний нет. Дыхание пуэрильное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Нижний край печени не выступает из-под реберной дуги, селезенка не пальпируется.

Суставной статус: отмечается веретенообразная деформация проксимальных межфаланговых суставов (ПМФС) обеих кистей, кисти в кулак собрать не может. Лучезапястные суставы деформированы, объем движений в них снижен. Коленные суставы незначительно деформированы, объем движений снижен за счет болевого синдрома. Голеностопные суставы пастозные, объем движений достаточный.

Заключение: с учетом длительности суставного синдрома более 6 нед., возрастом ребенка менее 16 лет, отсутствием выявленных причин заболевания,

стоит думать о дебюте ювенильного идиопатического артрита, полиартикулярного серонегативного по РФ варианта. Активность 1 ст. НФ 2 ст.

Рекомендации:

- Госпитализация в ревматологическое отделение ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» с целью верификации диагноза и инициации БПВТ.
- Следующая явка на прием после выписки из стационара.

С 20.01.2018 по 08.02.2018 находилась на стационарном лечении в ревматологическом отделении ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», в ходе госпитализации верифицирован диагноз: ювенильный идиопатический артрит, полиартикулярный серонегативный по РФ вариант. Активность 2 ст. Рн. 2 ст. НФ 2 ст. Иницирована БПВТ препаратом метотрексат в дозе 10 мг/нед.

Девочка регулярно наблюдалась ревматологом, *получала терапию:*

- Метотрексат в инъекционной форме 0,05/мл по 0,2 мл (10 мг) × 1 р/нед. подкожно, длительно.
- Фолиевая кислота по 1 мг × 1 р/д. – кроме дня приема метотрексата.

В связи с сохранением жалоб, отсутствием эффекта базисной терапии, в декабре 2018 г. рекомендована госпитализация в ревматологическое отделение ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» с целью решения вопроса об инициации ГИБТ. Находилась на стационарном лечении в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» с 20.12.2018 по 26.12.2018, во время госпитализации иницирована ГИБТ препаратом этанерцепт в дозе 0,8 мг/кг × 1 раз в нед. Через три месяца от начала ГИБТ жалобы на боли в суставах и утреннюю скованность купировались, суставной синдром сохранялся. В период с марта 2019 по июль 2020 г. постепенное уменьшение отечности суставов, нарастание объема движений в суставах.

На момент динамического осмотра (09.07.2020) жалобы отсутствуют.

Результаты обследования и консультаций:

- ОАК от 23.06.2020: вариант нормы. СОЭ 3 мм/ч.
- ОАМ от 23.06.2020: вариант нормы.
- Б/х крови от 23.06.2020: увеличение АСЛО до 566,0 МЕ/мл РФ, СРБ, общая иммунология – норма.

Объективно: состояние удовлетворительное. Кожа, видимые слизистые чистые, высыпаний нет. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные. В суставном статусе: признаков синовита нет, активные и пассивные движения безболезненные, не ограничены.

Диагноз основной: ювенильный идиопатический артрит, полиартикулярный серонегативный вариант. Активность 0 ст. Рн. 2 ст. НФ 1 ст. Стадия клинико-лабораторной ремиссии.

Рекомендовано:

- Метотрексат в инъекционной форме 0,05 мл по 0,2 мл (10 мг) × 1 раз в семь дней, подкожно – длительно.
- Фолиевая кислота по 1 мг × 1 р/д. внутрь, кроме дня применения метотрексата.
- Этанерцепт по 17 мг × 1 раз в семь дней, подкожно – длительно.
- Аквадетрим по 2 кап. (1000 МЕ) утром – длительно.

4.9. Заключение по Главе 4

На основании проведенного анализа, за период мониторинга (2012–2021 гг.) установлены разные 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.

За период мониторинга (2012–2021 гг.) установлен стабильный рост инвалидности детей с ЮА: 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 ($p < 0,001$). Стоит отметить, что на рост

распространенности числа инвалидов с ЮА влияет широкое внедрение генно-инженерных биологических препаратов в последнее десятилетие, обеспечение которыми невозможно без установления инвалидности.

Наиболее ранний дебют ЮИА отмечался при системном, олигоартикулярном, полиартикулярном серонегативном по РФ вариантах, медиана дебюта приходится на возраст 4 года. Медиана дебюта ЮИА при псориатическом и энтезитном вариантах составляет 12 лет, а при полиартикулярном серопозитивном по РФ варианте – 13 лет. Верификация ЮИА при всех вариантах является ранней – медиана интервала от дебюта заболевания до верификации диагноза составила 2 месяца.

В структуре ЮИА преобладает олигоартикулярный вариант (52,4%), а полиартикулярный серонегативный по РФ вариант занимает второе место (32,1%). Базисную противовоспалительную терапию получают 80% пациентов. Препаратом выбора является метотрексат, на долю которого приходится 86,9% от всех назначений БПВТ.

ГИБТ получают 43,0% пациента с ЮИА. В структуре ГИБП преобладают ингибиторы ФНО- α – 76,4%. Препаратом выбора является этанерцепт – 50,7% всех пациентов, получающих ГИБТ. Адалимумаб получают 23%. Голимумаб начали использовать лишь в 2018 году и на данный момент его доля составляет 2,7%.

Четкий анализ причин отмены и переключения генно-инженерных биологических препаратов позволит более взвешенно относиться к их инициации, а также индивидуально разрабатывать планы наблюдения за пациентами, включая особенности ведения пациентов на каждом препарате.

Проведенный анализ выживаемости ГИБТ показал, что большинство генно-инженерных биологических препаратов могут длительно использоваться с сохранением своей эффективности и безопасности. Частота случаев переключения или отмены препарата составила всего 10,9% от всех случаев назначения ГИБП. Среди ведущих причин отмены или переключения генно-инженерного биологического препарата основную долю занимают первичная и вторичная неэффективность.

Медиана длительности терапии до наступления события, послужившего причиной отмены или переключения, для непереносимости составила – 4,0 мес. (1,5–10,5), для первичной неэффективности – 6,0 мес. (5,0–9,0), дебюта увеита *de novo* – 9,0 мес. (5,3–13,5). Переключения по причине вторичной неэффективности проводились через 25,0 мес. (15,0–39,0), а отмена терапии по причине ремиссии – через 29,5 мес. (20,3–45,8) от начала терапии.

Выявлена тенденция, что чаще пациенты переключались на адалимумаб, а при отмене адалимумаба – на тоцилизумаб и голимумаб. В случае отмены тоцилизумаба большинство пациентов переключались на терапию канакинумабом [6; 249].

В представленном клиническом случае интервал от дебюта заболевания до установления диагноза составил 3 мес., базисная противовоспалительная терапия была инициирована сразу при верификации в ревматологическом отделении. В связи с недостаточной эффективностью БПВТ была инициирована ГИБТ (интервал от верификации диагноза до инициации ГИБТ составил 11 мес.). Через 2,5 года от верификации диагноза, начала базисной терапии и через 1,5 года от начала ГИБТ зарегистрирована клинико-лабораторная ремиссия заболевания.

ГЛАВА 5. ОСОБЕННОСТИ ДЕБЮТА, ТЕЧЕНИЯ И ТЕРАПИИ СИСТЕМНЫХ ПОРАЖЕНИЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ

5.1. 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. Данные о пациентах получены из московского регистра детей с ревматическими заболеваниями.

Медиана возраста дебюта заболевания составила 12,5 лет (Q_1 – Q_3 : 9,7–15,1). Был проведен анализ возраста дебюта заболевания в зависимости от пола (Таблица 5.1).

Таблица 5.1 – Возраст дебюта системной красной волчанки в зависимости от пола

Пол	Возраст дебюта (лет)			p
	Me	Q_1 – Q_3	n	
женский	12,6	9,4–15,0	53	0,432
мужской	12,8	11,3–15,3	19	

В ходе анализа не удалось установить статистически значимых различий ($p=0,432$) (используемый метод: U-критерий Манна-Уитни).

5.1.1. Своевременность диагностики системной красной волчанки

Медиана временного интервала от дебюта заболевания до верификации диагноза составила 4 мес. (Q_1 – Q_3 : 1–9). Был проведен анализ данного интервала в зависимости от пола, в ходе которого не удалось выявить значимых различий ($p=0,237$) (используемый метод: U-критерий Манна-Уитни) (Таблица 5.2).

Таблица 5.2 – Временной интервал от дебюта заболевания до верификации диагноза в зависимости от пола

Пол	Интервал от дебюта до верификации диагноза (мес.)			p
	Me	Q ₁ –Q ₃	n	
женский	4	2–10	53	0,237
мужской	2	0–7	19	

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. У 10 пациентов (13,9%) отсутствовали данные о сроке верификации диагноза.

Проанализированы факторы, влияющие на увеличение срока верификации диагноза. В 38,9% случаев (n=28) в дебюте заболевания устанавливались диагнозы, отличные от СКВ (Таблица 5.3).

Таблица 5.3 – Структура диагнозов, установленных до верификации СКВ

Диагноз	Количество (n=28)
Ювенильный идиопатический артрит, реактивный артрит	8
Атопический дерматит, многоформная экссудативная эритема, крапивница, аллергический васкулит	5
Иммунная/идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура	3
Инфекция неуточненная	2
Острый гломерулонефрит, нефротический синдром	2
Геморрагический васкулит	1
Острый пиелонефрит, синдром микрогематурии	1
Аутоиммунная гемолитическая анемия	1
Приобретенная апластическая анемия	1
Перикардит	1
Лихорадка неуточненная	1
Хроническая аксиллярная лимфаденопатия	1
Смешанное заболевание соединительной ткани	1

Как видно из Таблицы 5.3, в структуре диагнозов, отличных от СКВ, большую часть занимали ювенильный идиопатический артрит и реактивный артрит – 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.

5.1.2. Характер течения системной красной волчанки

Клиническая картина на момент верификации диагноза оценивалась в соответствии с диагностическими критериями SLICC 2012 (Таблица 5.4). Медиана числа критериев составила 4 (Q_1 – Q_3 : 4–5). Стоит отметить, что статистически значимой связи между количеством критериев СКВ и сроком верификации диагноза с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена не получено ($p>0,05$).

Таблица 5.4 – 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.

При исследовании наличия/отсутствия различных диагностических критериев в зависимости от пола не удалось выявить статистически значимых различий (используемые методы: точный критерий Фишера, Хи-квадрат Пирсона). Различия шансов по всем критериям не были статистически значимыми.

Проведен анализ наличия/отсутствия диагностических критериев СКВ в зависимости от возраста дебюта заболевания (лет). Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Получены статистически значимые различия для критерия «язвы слизистых оболочек в ротовой или носовой полости»; наличие данного критерия достоверно чаще встречается в более старших возрастных группах, $p=0,020$ (Рисунок 5.1, Таблица 5.5).

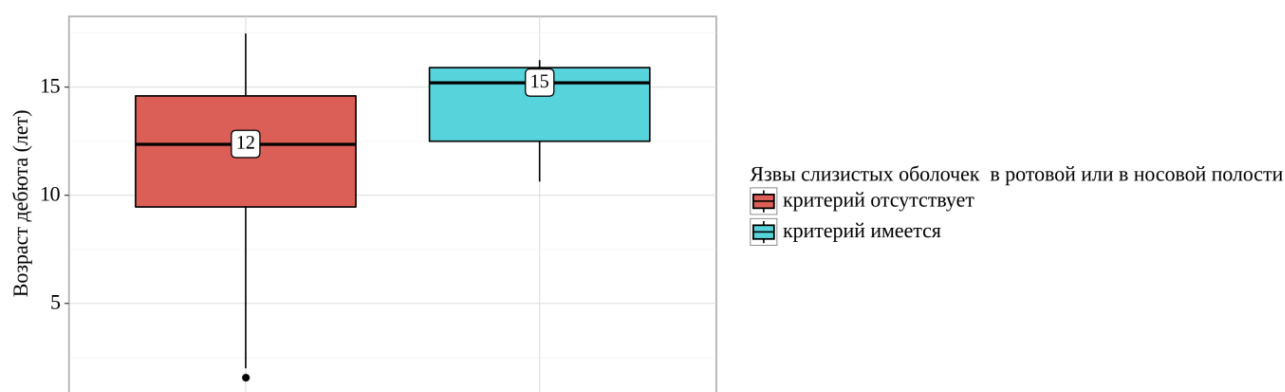


Рисунок 5.1 – Анализ наличия/отсутствия критерия «язвы слизистых оболочек в ротовой или в носовой полости» в зависимости от возраста дебюта

Таблица 5.5 – Анализ наличия/отсутствия классификационных критериев СКВ (SLICC, 2012г.) в зависимости от возраста дебюта ($n=72$)

Показатели	Категории	Возраст дебюта (лет)			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Острое поражение кожи	критерий отсутствует	12	10 – 15	10	0,738
	критерий имеется	13	10 – 15	57	
Хроническая кожная волчанка	критерий отсутствует	14	10 – 15	41	0,286
	критерий имеется	12	10 – 14	26	

Продолжение Таблицы 5.5

Показатели	Категории	Возраст дебюта (лет)			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Язвы слизистых оболочек в ротовой или в носовой полости	критерий отсутствует	12	9 – 15	57	0,020*
	критерий имеется	15	12 – 16	10	
Нерубцовая алопеция	критерий отсутствует	12	10 – 15	60	0,140
	критерий имеется	15	13 – 16	7	
Артрит (синовит)	критерий отсутствует	12	10 – 14	42	0,068
	критерий имеется	14	11 – 15	25	
Серозит	критерий отсутствует	13	10 – 15	57	0,360
	критерий имеется	14	11 – 15	10	
Поражение почек	критерий отсутствует	13	10 – 15	48	0,107
	критерий имеется	11	9 – 14	19	
Нейропсихические поражения	критерий отсутствует	13	10 – 15	64	0,413
	критерий имеется	14	12 – 15	3	
Гемолитическая анемия	критерий отсутствует	13	10 – 15	51	0,576
	критерий имеется	12	11 – 15	16	
Лейкопения <4,0*10 ⁹	критерий отсутствует	12	9 – 15	28	0,269
	критерий имеется	13	10 – 15	39	
Тромбоцитопения <100*10 ⁹ /л	критерий отсутствует	13	10 – 15	27	0,351
	критерий имеется	13	10 – 15	40	
Иммунологические критерии	критерий имеется	13	10 – 15	67	–

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

По характеру СКВ острое течение выявлено у 18 (27,7%) пациентов, подострое – у 44 (67,7%), первично хроническое – у 3 (4,6%) пациентов.

Оценка активности заболевания проводилась по индексам SELENA-SLEDAI. В рамках исследования оценка активности проведена у 65 пациентов, что

составило 90,3% от всех пациентов с СКВ, анализ проводился на момент последней выписки из стационара. Медиана индекса активности пришлась на 2 балла (Q_1-Q_3 : 0–6). У большинства пациентов активность заболевания отсутствовала (30,8%) или была минимальной (40,0%). Высокая и очень высокая активность отмечалась совокупно лишь у 12,3% пациентов. Структура пациентов в зависимости от активности представлена на Рисунке 5.2 и в Таблице 5.6.

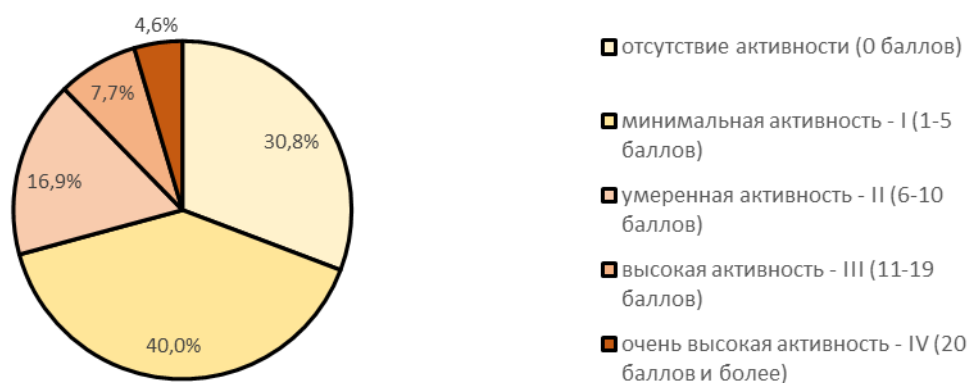


Рисунок 5.2 – Активность заболевания по шкале SELENA-SLEDAI (n=65)

Таблица 5.6. – Имеющиеся проявления активности системной красной волчанки по шкале SELENA-SLEDAI (n=65)

Проявление (баллов)	Абс.	%
Высыпания (2)	25	38,5
Артрит (4)	10	15,4
Повышение уровня АТ к dsДНК (2)	9	25,0
Протеинурия (4)	7	12,3
Низкий уровень комплемента (2)	6	15,8
Лейкопения (1)	6	9,2
Лихорадка (1)	5	7,7
Тромбоцитопения (1)	5	7,8
Головная боль (8)	4	6,2
Перикардит (2)	4	6,2
Васкулит (8)	3	4,6
Алоpecia (2)	3	4,6
Органические мозговые синдромы (8)	2	3,1
Нарушение мозгового кровообращения (8)	2	3,1
Гематурия (4)	2	3,5
Пиурия (4)	2	3,5
Плеврит (2)	2	3,1
Зрительные нарушения (8)	1	1,5

Как видно из Таблицы 5.6, в основном активность представлена высыпаниями на коже и проявлениями артрита.

5.1.3. Противоревматическая терапия системной красной волчанки у детей

Все пациенты получают базисную противовоспалительную терапию, причем 87,5% (n=63) из них получают комбинацию двух и более базисных препаратов. У 70,8% пациентов используется комбинация глюкокортикостероидов 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 глюкокортикостероиды и 4 пациента – только гидроксихлорохин (Таблица 5.7).

Таблица 5.7 – 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

Как видно из Таблицы 5.7, доминирующее количество пациентов – 68 (94,4%) получают терапию глюкокортикоидами (ГК), которые подавляют важнейшие факторы в патогенезе аутоиммунных заболеваний и оказывают мощный противовоспалительный эффект, уменьшая проницаемость капилляров, активность фибробластов и хемотаксис нейтрофилов в крови. Гидроксихлорохин, относящийся к группе антималярийных препаратов, принимают 55 (76,4%) пациентов. ММФ применяют 32 (44,4%) пациентов, у 12 из которых имеется волчаночный нефрит. Микофенолата мофетил является эфиром микофеноловой кислоты, подавляет образование антител, ингибирует активацию мезангиальных клеток, избыточную продукцию коллагена и других матричных белков, снижает выработку ФНО-α и ИЛ-1. На терапии циклофосфамидом (ЦФ) находятся 8 (11,1%)

пациентов, причем 7 из них – с течением волчаночного нефрита. Циклофосфамид – алкилирующий препарат, который обладает выраженным иммуносупрессивным действием с преимущественным угнетением активности В-лимфоцитов, применяется преимущественно у пациентов с тяжелым течением СКВ для индукции ремиссии.

Сравнительно небольшая группа детей – 15 (20,8%) – получает ГИБТ, где преобладает ритуксимаб – 11 (73,3%). Ритуксимаб – химерное моноклональное антитело, которое специфически связывается с трансмембранным антигеном CD20. Ритуксимаб имеет возрастные ограничения до 18 лет и может использоваться в детской практике только off-label по решению врачебной комиссии с учетом добровольного согласия законного представителя ребенка. Использование ритуксимаба включено экспертами Европейской антиревматической лиги (EULAR) в рекомендации по терапии СКВ с жизнеугрожающими проявлениями, а также у пациентов с ВН. В рамках данного исследования ритуксимаб назначался 4 пациентам с волчаночным нефритом. Терапию белимумабом получают 4 (26,7%) пациента. Белимумаб – специфический ингибитор белка, стимулирующего В-лимфоциты.

5.1.4. Клинический случай ребенка с системной красной волчанкой

Пациент А., девочка 14 лет, дата рождения 03.01.2006.

Первичное обращение на консультацию ревматолога 21.03.2020 в возрасте 14 лет.

Ребенок обратился с жалобами на высыпания в области переносицы, боль и отеки в суставах.

Анамнез заболевания: девочка больна с июня 2019 г. после инсоляции (ездила в Черногорию), по возвращении домой отметили покраснение на переносице, сохраняющееся с течением времени. Обследована аллергологом, дерматологом, патологии не выявлялось, сыпь сохранялась, могла стать бледнее или усиливалась на фоне волнения, нагрузки. Консультирована инфекционистом, получила курс

антибиотиков – кларитромицин, затем джозамицин. В феврале 2020 г. – лихорадка три дня до 40⁰С без катаральных явлений, также в феврале 2020 г. появился суставной синдром в виде преходящих артралгий и отека в коленных суставах, в проксимальных межфаланговых суставах кистей и правом голеностопном суставе. Направлена на консультацию ревматолога.

Объективно: состояние удовлетворительное. Кожные покровы бледно-розовые, умеренно влажные, сосудистая эритема по типу «бабочки» на переносице, скулах, хейлит. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот при пальпации мягкий, несколько болезненный в эпигастральной области, точках желчного пузыря, зоне Шоффара. Язык обложен. Печень у края реберной дуги, селезенка не пальпируется.

Суставной статус: отмечается веретеновидная деформация проксимальных межфаланговых суставов кистей, пролиферативные явления в коленных суставах, тугоподвижность в тазобедренных суставах.

Диагноз: дебют системной красной волчанки?

Рекомендации:

- Режим амбулаторный.
- ОАК, ОАМ.
- Иммунологическое исследование: Компоненты комплемента С3, С4, АЦЦП, АТ к двуцепочечной ДНК, ЦИК, АНФ на Her2.
- Освобождение от физкультуры – 1 месяц.
- Мед. отвод от вакцинации – 3 месяца.
- Диклофенак по 50 мг × 2 р./д. после еды – 14 дней.
- Омепразол по 20 мг × 2 р./д. за 20 минут до еды – 14 дней.

Следующая явка на прием: после получения результатов исследования.

На момент повторного осмотра (10.04.2020) жалобы прежние.

Объективно: статус прежний.

Результаты обследования:

- ОАК от 08.04.2020: лейкопения $3,0 \cdot 10^9/\text{л}$, тромбоцитопения $90 \cdot 10^9/\text{л}$, увеличение СОЭ до 42 мм/ч.
- ОАМ от 08.04.2020: протеинурия 0,7 г/л.

- Компоненты комплемента от 08.04.2020: С3 – вариант нормы, С4 – снижен до 0,02 г/л.
- АЦЦП от 08.04.2020: вариант нормы.
- АТ к двуцепочечной ДНК от 08.04.2020: повышен до 379 ед/мл.
- ЦИК от 08.04.2020: вариант нормы.
- ЕНА-профиль от 08.04.2020: АТ к дсДНК 3+, АТ к нуклеосомам 3+, антитела к гистонам 3+, АНФ повышен до 1:5120.

Заключение: с учетом наличия у пациентки более четырех диагностических критериев СКВ (SLICC, 2012 г.) стоит думать о дебюте системной красной волчанки.

Рекомендации: госпитализация в ревматологическое отделение с целью оценки клинико-лабораторной активности, уточнения поражения органов-мишеней, верификации диагноза.

С 21.04.2020 по 07.05.2020 госпитализация в детское ревматологическое отделение, выписана с диагнозом: системная красная волчанка, подострое течение (АНФ, АТ к ДНК, тромбоцитопения, кожный синдром, суставной синдром, хейлит, спленомегалия, волчаночный нефрит без нефротического синдрома, ХБП 0, в анамнезе – лихорадка), активность второй стадии.

Рекомендовано лечение:

- Метипред по 24 мг × 1 р./д. утром (7:00) – длительно.
- Омепразол по 20 мг × 1 р./д. утром за 20 минут до еды – длительно.
- Плаквенил по 300 мг × 1 р./д. во время еды – длительно.
- Курантил по 75 мг × 2 р./д. до еды – длительно.
- Эналаприл по 2,5 мг × 1 р./д. в одно и то же время суток – длительно.

На момент динамического осмотра (09.08.2020) через 3 мес. после госпитализации жалобы отсутствуют.

Объективно: состояние удовлетворительное. Кожа чистая, высыпаний нет. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные, мягкий систолический шум на верхушке.

Суставной статус: незначительная деформация ПМФС, коленные суставы безболезненные при пальпации, признаков пролиферативных явлений нет, объем движений достаточный.

Результаты обследования:

- ОАК от 02.08.2020: вариант нормы, СОЭ – 2 мм/с.
- ОАМ от 02.08.2020: вариант нормы.
- Б/х крови от 02.08.2020: АСЛО, СРБ, РФ, общая иммунология – вариант нормы.

Диагноз основной: системная красная волчанка с поражением других органов или систем, степень активности – неактивная.

Рекомендации: Прежние. Медикаментозная терапия в прежнем объеме.

5.1.5. Заключение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о недостаточной настороженности врачей относительно системной красной волчанки у детей [28]. Так, у трети пациентов первоначально был установлен диагноз, отличный от СКВ, что послужило увеличением интервала верификации на срок 6 месяцев. В структуре диагнозов, отличных от СКВ, большую часть занимали ювенильный идиопатический артрит, реактивный артрит и различные кожные заболевания (атопический дерматит, экссудативная эритема, крапивница и аллергический васкулит). Лишь 1/3 пациентов в дебюте заболевания были направлены на консультацию ревматолога. Полученные данные демонстрируют необходимость проведения образовательных мероприятий по проблеме системной красной волчанки среди врачей первичного звена.

В клинической картине системной красной волчанки 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.

Необходимо отметить, что для своевременной верификации заболевания необходимо использовать критерии диагностики системной красной волчанки SLICC, 2012 (чувствительность – 97%, специфичность – 84%) либо ACR, 1997 (чувствительность – 83%, специфичность – 96%).

По характеру СКВ у пациентов преобладало подострое течение. Оценка активности заболевания проводилась по индексам SELENA-SLEDAI. У большинства пациентов активность заболевания отсутствовала или была минимальной. Стоит учитывать, что к моменту оценки активности все пациенты находились на противоревматической терапии.

Базисную противовоспалительную терапию получали все пациенты, в доминирующем большинстве использовалась комбинация двух и более препаратов. В доминирующем большинстве случаев используется комбинация глюкокортикостероидов и гидроксихлорохина.

Генно-инженерную биологическую терапию получали 15 пациентов, из ГИБП преобладал ритуксимаб (n=11), белимумаб получали 4 пациента.

В представленном клиническом случае пациентка консультирована аллергологом, дерматологом – патологии не выявлено. Лишь через 8 мес., с появлением лихорадки и суставного синдрома, пациентка была направлена на консультацию ревматолога, где по данным анамнеза клинико-лабораторных показателей была заподозрена системная красная волчанка, через 2 мес. от консультации (10 мес. от дебюта заболевания) в условиях ревматологического отделения был верифицирован диагноз и инициирована базисная противоревматическая терапия. Через 3 мес. от начала терапии заболевание вошло в неактивную фазу.

5.2. 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. Данные о пациентах получены из московского регистра детей с ревматическими заболеваниями.

Медиана возраста дебюта заболевания составила 8 лет (Q_1 – Q_3 : 6–10). Был проведен анализ возраста дебюта заболевания в зависимости от пола, в ходе которого не удалось установить статистически значимых различий ($p=0,605$) (используемый метод: U-критерий Манна-Уитни) (Таблица 5.8).

Таблица 5.8 – Возраст дебюта системной склеродермии в зависимости от пола

Пол	Возраст дебюта (лет)			p
	Me	Q_1 – Q_3	n	
женский	8	6 – 10	44	0,605
мужской	8	6 – 11	15	

5.2.1. Своевременность диагностики системной склеродермии у детей

Медиана временного интервала от дебюта заболевания до верификации диагноза составила 6 мес. (Q_1 – Q_3 : 2–12). Был проведен анализ данного интервала в зависимости от пола, в ходе которого не удалось выявить значимых различий ($p=0,438$) (используемый метод: U-критерий Манна-Уитни) (Таблица 5.9).

Таблица 5.9 – Временной интервал от дебюта заболевания до верификации диагноза в зависимости от пола

Пол	Интервал от дебюта до верификации диагноза (мес.)			p
	Me	Q_1 – Q_3	n	
женский	5	2 – 11	40	0,438
мужской	9	3 – 12	13	

С помощью метода линейной регрессии выполнена оценка зависимости интервала от дебюта до верификации диагноза (мес.) в зависимости от возраста пациента (лет), связь отсутствовала ($p=0,913$).

В настоящем исследовании также проанализированы факторы, которые могли повлиять на увеличение срока верификации диагноза. В 25% случаев пациентам устанавливался неверный диагноз, что, вероятно, связано с большим разнообразием и неспецифичностью клинической картины ССД. Структура диагнозов, установленных пациентам до верификации ССД, представлена в Таблице 5.10.

Таблица 5.10 – Структура диагнозов, установленных пациентам до верификации системной склеродермии

Диагноз	Количество (n=17)
Атопический дерматит	4
Витилиго	2
Аллергический васкулит	1
Мозоль	1
Пиодермия	1
Реактивная артропатия	1
Системная красная волчанка	1
Узелковый полиартериит, некротизирующий васкулит	1
Липоидный некробиоз	1
Родимое пятно	1
Посттравматический экхимоз	1
Венозная дистония	1
ОНМК по ишемическому типу, лабильная артериальная гипертензия	1

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. Первоначально в непрофильное отделение были госпитализированы 7,7% (n=5) пациентов.

5.2.2. Характер течения системной склеродермии у детей

Клиническая картина на момент верификации диагноза оценивалась в соответствии с диагностическими критериями системной склеродермии F. Zulian et al. (2007) [276] (Таблица 5.11). Большой критерий в виде проксимальной склеродермы/индурации кожи присутствовал у всех пациентов (100%). Медиана числа малых критериев составила 2 (Q_1 – Q_3 : 2–3). Стоит отметить, что статистически значимой связи между количеством малых критериев ССД и сроком верификации диагноза с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена не получено ($p=0,367$).

Таблица 5.11 – Распределение пациентов в соответствии с наличием критериев диагностики системной склеродермии [362] (n=67)

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 5.11, 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).

При исследовании наличия/отсутствия различных диагностических критериев в зависимости от пола не удалось выявить статистически значимых различий (используемые методы: точный критерий Фишера, Хи-квадрат Пирсона). Различия шансов по всем критериям не были статистически значимыми ($p > 0,05$).

Проведен анализ наличия/отсутствия малых диагностических критериев ССД в зависимости от возраста дебюта заболевания (лет). Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Получены статистически значимые различия для критерия «Наличие лабораторных маркеров», положительные антитела достоверно чаще определялись в более младших возрастных группах, $p = 0,012$ (Рисунок 5.3, Таблица 5.12).

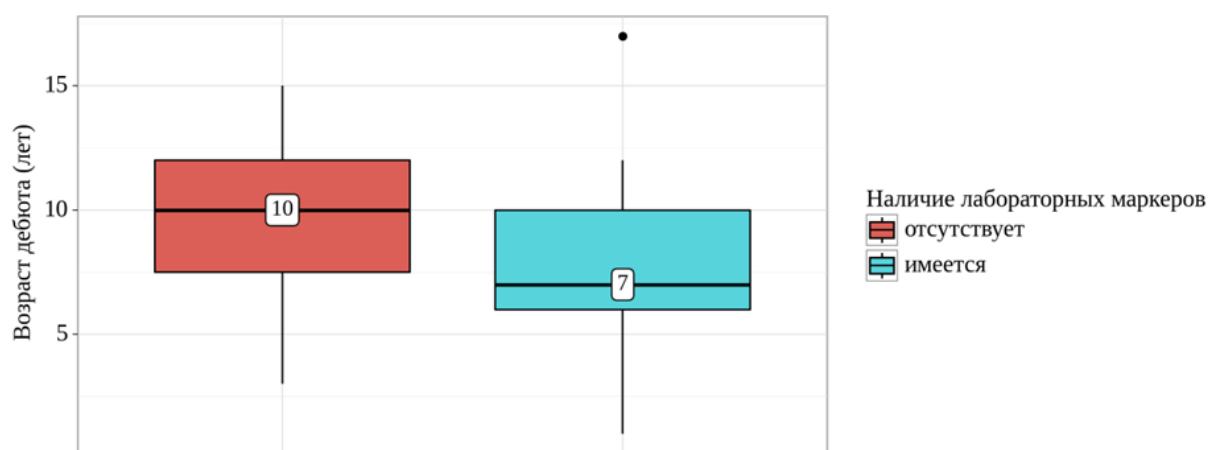


Рисунок 5.3 – Анализ наличия/отсутствия критерия «Наличие лабораторных показателей» в зависимости от возраста дебюта (лет)

Таблица 5.12 – Анализ наличия или отсутствия малых классификационных критериев ССД в зависимости от возраста дебюта

Малый критерий ССД	Категории	Возраст дебюта (лет)			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Поражение кожи	отсутствует	8	6 – 10	53	0,596
	имеется	7	4 – 11	6	
Периферические сосуды	отсутствует	7	6 – 10	26	0,072
	имеется	9	6 – 12	33	
Поражение ЖКТ	отсутствует	7	5 – 11	10	0,792
	имеется	8	6 – 10	49	
Поражение сердца	отсутствует	8	6 – 11	58	0,288
	имеется	6	6 – 6	1	
Поражение почек	отсутствует	8	6 – 10	56	0,716
	имеется	8	7 – 10	3	
Поражение легких	отсутствует	8	6 – 10	59	–
Поражение костно-мышечной системы	отсутствует	8	6 – 11	54	0,129
	имеется	4	4 – 6	5	
Неврологические проявления	отсутствуют	8	6 – 11	58	0,976
	имеются	8	8 – 8	1	
Наличие лабораторных маркеров	отсутствует	10	8 – 12	19	0,012*
	имеется	7	6 – 10	40	

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

По характеру ССД острое течение выявлено у 6 (9,4%) пациентов, подострое – у 56 (87,5%), хроническое – у 2 (3,1%). При распределении пациентов по характеру течения в зависимости от пола не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,251$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона) (Таблица 5.13).

Таблица 5.13 – Распределение пациентов по характеру течения в зависимости от пола

Пол	Характер течения			p
	острый	подострый	хронический	
женский	6 (100,0)	41 (73,2)	1 (50,0)	0,251
мужской	0 (0,0)	15 (26,8)	1 (50,0)	

Анализ активности проводился на момент последней выписки из стационара. У доминирующего числа пациентов отмечалась низкая – 57,8% ($n = 37$) – и

умеренная – 32,8% (n=21) – активность. Высокая активность зарегистрирована у 7,8% пациентов (n=5), у 1 пациента отмечается ремиссия (1,6%). При распределении пациентов по степени активности в зависимости от пола не удалось выявить статистически значимых различий ($p=0,920$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона) (Таблица 5.14).

Таблица 5.14 – Распределение пациентов по степени активности в зависимости от пола

Пол	Активность течения				p
	ремиссия	низкая	умеренная	высокая	
женский	1 (100,0)	27 (73,0)	16 (76,2)	4 (80,0)	0,920
мужской	0 (0,0)	10 (27,0)	5 (23,8)	1 (20,0)	

При сопоставлении характера течения в зависимости от степени активности были выявлены статистически значимые различия ($p=0,013$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона). При остром течении у половины пациентов отмечалась высокая степень активности (Рисунок 5.4, Таблица 5.15).

Таблица 5.15 – Активность течения в зависимости от характера течения

Активность	Характер течения			p
	острый	подострый	хронический	
ремиссия	0 (0,0)	1 (1,8)	0 (0,0)	0,013* Рострый – подострый = 0,017 Рподострый – хронический = 0,011
низкая	3 (50,0)	33 (60,0)	1 (50,0)	
умеренная	1 (16,7)	20 (36,4)	0 (0,0)	
высокая	2 (33,3)	1 (1,8)	1 (50,0)	

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

При анализе активности течения в зависимости от возраста дебюта (лет) и в зависимости от интервала от дебюта до верификации диагноза (мес.) не удалось выявить значимых различий, $p=0,906$ и $p=0,324$ соответственно (используемый метод: критерий Краскела-Уоллиса).

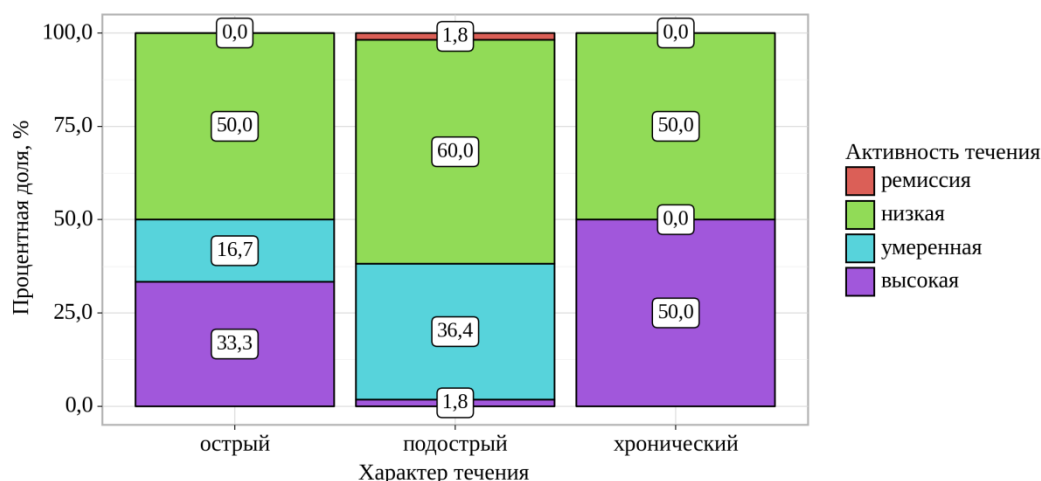


Рисунок 5.4 – Активность течения в зависимости от характера течения

5.2.3. Противоревматическая терапия системной склеродермии у детей

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 в сочетании с глюкокортикостероидами – 45,4% (n=15) – и микофенолата мофетила в сочетании с глюкокортикостероидами – 39,4% (n=13) от всех случаев комбинированной терапии.

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 глюкокортикостероидами. Структура базисной противовоспалительной терапии пациентов с системной склеродермией представлена в Таблице 5.16.

Таблица 5.16 – 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

В зависимости от активности течения получаемой базисной противовоспалительной терапии выявлены статистически значимые различия. Все пациенты ($n=2$), получающие циклофосфамид, имели высокую степень активности ($p<0,001$), а пациенты, получающие метотрексат, чаще имели низкую и умеренную степени активности ($p=0,035$) (Таблица 5.17).

Также получены статистически значимые различия в зависимости от характера течения ССД. У пациентов, получающих циклофосфамид ($n=2$), отмечается острый характер течения, $p<0,001$ (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона) (Таблица 5.18).

Таблица 5.17 – Распределение препаратов базисной терапии в зависимости от степени активности системной склеродермии

Препарат	Категории	Активность течения				p
		ремиссия	низкая	умеренная	высокая	
Глюкокортикоиды	не получает	0 (0,0)	18 (52,9)	13 (38,2)	3 (8,8)	0,537
	получает	1 (3,3)	19 (63,3)	8 (26,7)	2 (6,7)	
Гидроксихлорохин	не получает	1 (1,6)	37 (58,7)	20 (31,7)	5 (7,9)	0,556
	получает	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)	
Микофенолата мофетил	не получает	1 (2,2)	27 (58,7)	15 (32,6)	3 (6,5)	0,858
	получает	0 (0,0)	10 (55,6)	6 (33,3)	2 (11,1)	
Циклофосфамид	не получает	1 (1,6)	37 (59,7)	21 (33,9)	3 (4,8)	< 0,001*
	получает	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (100,0)	
Метотрексат	не получает	1 (5,0)	10 (50,0)	5 (25,0)	4 (20,0)	0,035*
	получает	0 (0,0)	27 (61,4)	16 (36,4)	1 (2,3)	

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

Таблица 5.18 – Распределение препаратов базисной терапии в зависимости от характера течения системной склеродермии

Показатели	Категории	Характер течения			p
		острый	подострый	хронический	
Глюкокортикоиды	не получает	1 (2,9)	33 (94,3)	1 (2,9)	0,141
	получает	5 (17,2)	23 (79,3)	1 (3,4)	
Гидроксихлорохин	не получает	6 (9,5)	55 (87,3)	2 (3,2)	0,930
	получает	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)	
Микофенолата мофетил	не получает	4 (8,7)	41 (89,1)	1 (2,2)	0,739
	получает	2 (11,1)	15 (83,3)	1 (5,6)	
Циклофосфамид	не получает	4 (6,5)	56 (90,3)	2 (3,2)	< 0,001*
	получает	2 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Метотрексат	не получает	3 (15,0)	15 (75,0)	2 (10,0)	0,052
	получает	3 (6,8)	41 (93,2)	0 (0,0)	

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

Генно-инженерную биологическую терапию получают 4 пациента (5,9%), абатацепт и тоцилизумаб получают по 2 пациента. Данные препараты не имеют официальных показаний для терапии системной склеродермии и используются off-label по решению врачебной комиссии с учетом добровольного согласия законного представителя ребенка. В зависимости от характера течения были установлены существенные различия ($p=0,016$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона), ГИБТ получали только пациенты с острым и подострым течением (Таблица 5.19, Рисунок 5.5).

Таблица 5.19 – Распределение пациентов с разными вариантами течения системной склеродермии в зависимости от генно-инженерной биологической терапии

Характер течения	ГИБТ		p
	не получает	получает	
острый	4 (6,7)	2 (50,0)	0,016*
подострый	54 (90,0)	2 (50,0)	
хронический	2 (3,3)	0 (0,0)	

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

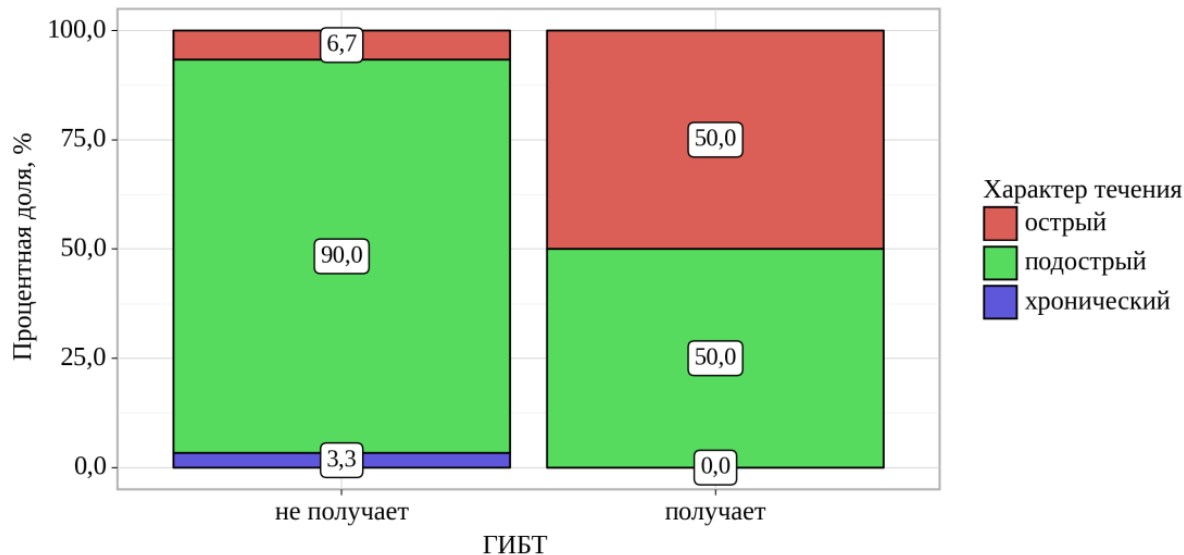


Рисунок 5.5 – Распределение пациентов с разными вариантами течения системной склеродермии в зависимости от генно-инженерной биологической терапии

5.2.4. Клинический случай ребенка с системной склеродермией

Пациент Н., мальчик 12 лет, дата рождения 25.12.2008.

Первичное обращение на консультацию ревматолога 14.12.2020 в возрасте 11 лет. Обратился с жалобами на изменение кожи левого бедра, повышение температуры тела до 37,4°C, эпизоды изменения окраски кончиков пальцев кистей (побледнение, затем посинение и покраснение), изжогу.

Анамнез заболевания: первые эпизоды изменения окраски кончиков пальцев беспокоят с августа 2020 г., тогда же стала отмечаться изжога и повышение температуры тела до 37,4°C. Изменение кожи левого бедра с октября 2020 г. Консультированы в ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии», *диагноз:* очаговая склеродермия.

Объективно: состояние удовлетворительное. На коже внутренней поверхности левого бедра отмечаются три очага синюшно-лиловой окраски (7×5 см, 3×3 см, 2×3 см). На коже в области левого бока, правой нижней конечности пигментированная петехиальная сыпь со склонностью к сгущению. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные.

Суставной статус: признаков синовита нет, активные и пассивные движения безболезненные, не ограничены.

Результаты обследования и консультаций:

- ОАК от 03.12.2020: вариант нормы. СОЭ 4 мм/ч.
- ОАМ от 03.12.2020: вариант нормы.
- УЗИ ОБП от 07.08.2020: косвенные признаки гастрита.
- Б/х крови от 07.09.2020: СРБ, РФ – норма.
- Иммуноблот от 08.12.2020: АТ не обнаружено.

Заключение: с учетом наличия у пациента трех диагностических критериев ССД (F. Zulian et al., 2007) [276]: большого критерия в виде проксимальной склеродермы и двух малых критериев: синдрома Рейно и гастро-эзофагеального рефлюкса (изжоги), стоит думать о дебюте юношеской системной склеродермии.

Рекомендации: госпитализация в ревматологическое отделение.

С 13.01.2021 по 27.01.2021 госпитализация в ревматологическое отделение, где на фоне проведенного обследования установлен *диагноз*: юношеская системная склеродермия с поражением кожи, подкожной клетчатки в стадии эритемы, индурации, начального фиброза; поражение ЖКТ (гипотония пищевода), синдрома Рейно, активность второй степени. Инициирована БПВТ метотрексатом в дозе 17,5 мг/нед.

Пациент регулярно наблюдался ревматологом, получал *терапию*:

- Метотрексат в инъекционной форме 0,05 мл по 0,35 мл. (17,5 мг) × 1 р./нед. подкожно, длительно.
- Фолиевая кислота по 1 мг × 1 р./д. – кроме дня приема метотрексата.
- Местно: на очаг мазь Такролимус 0,03% × 2 р./д. – 3 месяца.
- Трентал 100 мг × 2 р./д. – 2 недели. Затем Актовегин по 1 таб. × 3 р./д. – 1 месяц, затем Цитофлавин по 1 таб. × 2 р./д., второй прием не позднее 18:00 – 25 дней.
- Омепразол по 20 мг × 1 р./д. утром натощак – 1 неделя.
- Урсофальк по 500 мг × 1 р./д. на ночь – 10 недель.
- Витамин Д по 2000 Ме × 1 р./д. Утром – длительно.

На момент динамического осмотра (21.04.2021) при осмотре отмечен новый линейный очаг, берущий начало в средней 1/3 левого бедра по задней поверхности, переходящий через правую подколенную ямку на голень, размером 18 см (длина) на 8 см (ширина). Проведена эскалация дозы метотрексата до 20 мг/нед., местно на очаги склеродермии ГКС.

На момент динамического осмотра (25.08.2021) жалобы отсутствуют.

Объективно: состояние удовлетворительное. На коже внутренней поверхности правого бедра с распространением на голень отмечается линейный бледный очаг синюшно-лиловой окраски с поверхностным фиброзом в стадии разрешения, линейный бледный очаг, берущий начало в средней 1/3 левого бедра по задней поверхности, переходящий через правую подколенную ямку на голень, размером 18 см (длина) на 8 см (ширина). Дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные.

Суставной статус: признаков синовита нет, активные и пассивные движения безболезненные, не ограничены.

Диагноз основной: юношеская системная склеродермия, активность 1 ст.

5.2.5. Заключение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о низкой настороженности врачей относительно системной склеродермии у детей [29]. Медиана временного интервала от дебюта заболевания до верификации диагноза составила 6 мес. (Q_1 – Q_3 : 2–12), что является довольно длительным периодом. Так, в четверти случаев пациентам устанавливался неверный диагноз, что, вероятно, связано с большим разнообразием и неспецифичностью клинической картины системной склеродермии. Кожный синдром при системной склеродермии верифицировался как атопический дерматит у 4-х пациентов, в 2-х случаях – как проявления витилиго. В дебюте заболевания только 15,4% пациентов были консультированы ревматологом. Полученные данные демонстрируют необходимость проведения образовательных мероприятий по проблеме юношеской системной склеродермии среди врачей первичного звена.

В клинической картине ССД у всех пациентов, включенных в исследование, отмечалось наличие кожного синдрома в виде проксимальной склеродермы/индурации кожи. Из внекожных проявлений у пациентов преобладало поражение желудочно-кишечного тракта и периферических сосудов. Наличие лабораторных маркеров, характерных для ССД, отмечалось более чем у половины пациентов.

Необходимо отметить, что для своевременной верификации заболевания необходимо использовать критерии диагностики системной склеродермии, предложенные F. Zulian et al. в 2007 году [276].

По характеру ССД у пациентов преобладало подострое течение. У доминирующего числа пациентов отмечалась низкая и умеренная степень активности.

Базисную противовоспалительную терапию получали все пациенты за исключением одного, находящегося в безмедикаментозной ремиссии. У половины пациентов базисная терапия используется в комбинации двух и более препаратов. Чаще используется комбинация метотрексата в сочетании с глюкокортикостероидами и микофенолата мофетила в сочетании с глюкокортикостероидами.

Генно-инженерную биологическую терапию получали 4 пациента с равным распределением абатацепта и тоцилизумаба. Стоит отметить, что ГИБТ получали только пациенты с острым и подострым течением заболевания.

В представленном клиническом случае пациента с юношеской системной склеродермией интервал от дебюта заболевания до установления диагноза составил 5 мес., базисная противовоспалительная терапия была инициирована сразу при верификации заболеваний. Через 4 мес. от начала терапии зарегистрирован новый очаг склеродермии, в связи с чем была произведена эскалация дозы метотрексата. При осмотре через 4 мес. от момента эскалации базисной терапии новые очаги не зарегистрированы, первичные очаги в стадии стихания активности.

5.3. 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. Данные о пациентах получены из московского регистра детей с ревматическими заболеваниями.

Медиана возраста дебюта заболевания составила 7 лет (Q_1 – Q_3 : 6–10). Был проведен анализ возраста дебюта заболевания в зависимости от пола, в ходе которого выявлены статистически значимые различия ($p=0,037$) (используемый метод: U-критерий Манна-Уитни) (Таблица 5.20, Рисунок 5.6).

Таблица 5.20 – Возраст дебюта юношеского дерматомиозита в зависимости от пола (n=26)

Пол	Возраст дебюта (лет)			p
	Me	Q ₁ –Q ₃	n	
женский	6	4–8	11	0,037*
мужской	8	7–11	15	

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

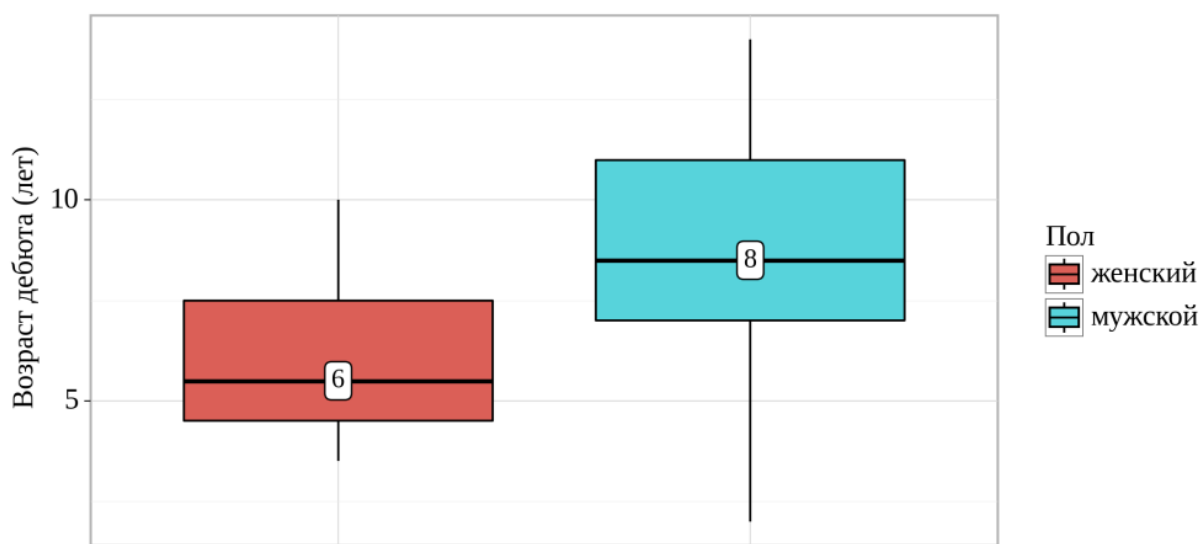


Рисунок 5.6 – Возраст дебюта юношеского дерматомиозита в зависимости от пола (n=26)

Как видно из Таблицы 5.20 и Рисунка 5.6, дебют ЮДМ у лиц мужского пола приходится на более старший возраст (8 лет) по сравнению с лицами женского пола (6 лет).

5.3.1. Своевременность диагностики юношеского дерматомиозита

Медиана временного интервала от дебюта заболевания до верификации диагноза составила 2 мес. (Q₁–Q₃: 1–4). Был проведен анализ данного интервала в зависимости от пола, в ходе которого не удалось выявить значимых различий ($p=0,755$) (используемый метод: U-критерий Манна-Уитни) (Таблица 5.21).

Таблица 5.21 – Временной интервал от дебюта заболевания до верификации диагноза в зависимости от пола (n=26)

Пол	Интервал от дебюта до верификации диагноза (мес.)			p
	Me	Q ₁ –Q ₃	n	
женский	2	1–3	11	0,755
мужской	2	1–4	15	

С помощью метода линейной регрессии выполнена оценка зависимости интервала от дебюта до верификации диагноза (мес.) в зависимости от возраста пациента (лет) на момент дебюта заболевания, связь отсутствовала ($p=0,850$).

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. Пациенты наблюдались дерматологом, получали антигистаминную терапию и местное лечение ГК-препаратами – без эффекта. Дебют ЮДМ заподозрен только при прогрессировании миопатического синдрома, когда пациенты направлялись на госпитализацию в ревматологическое отделение, где верифицировался юношеский дерматомиозит.

5.3.2. Характер течения юношеского дерматомиозита

Клиническая картина на момент верификации диагноза оценивалась в соответствии с диагностическими критериями ЮДМ – К. Tanimoto et al. (1995) [132] (Таблица 5.22). Диагноз дерматомиозита верифицировался при наличии как минимум 1 из кожных критериев в сочетании с 4 критериями полимиозита. Медиана числа диагностических критериев составила 6 (Q₁–Q₃: 5–6).

Стоит отметить, что статистически значимой связи между количеством диагностических критериев ЮДМ и сроком верификации диагноза с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена не выявлено ($p=0,713$).

Таблица 5.22 – Распределение пациентов в соответствии с критериями диагностики юношеского дерматомиозита, n=26 (К. Tanimoto et al., 1995)

Критерий	Абс.	%
Кожные изменения		
Гелиотропная сыпь	15	57,7
Симптом Готтрона	14	53,8
Эритема на разгибательной поверхности суставов	9	34,6
Признаки полимиозита		
Проксимальная мышечная слабость верхних или нижних конечностей, прогрессирующая в течение нескольких недель или месяцев, в сочетании с дисфагией/поражением дыхательной мускулатуры или при их отсутствии, из них	26	100,0
– поражение скелетной мускулатуры	22	84,6
– поражение дыхательной и глотательной мускулатуры	8	30,8
Повышение уровня КФК или альдолазы в сыворотке крови	22	84,6
Мышечная боль	16	61,5
Положительные анти-Jo-1-антитела	5	19,2
Миогенные изменения на ЭМГ	15	57,7
Недеструктивный артрит или артралгии	7	26,9
Системные признаки воспаления	16	61,5
Морфологическое подтверждение мышечного воспаления (проводилось у двух пациентов)	2	7,7%

Как видно из Таблицы 5.22, частота встречаемости разных симптомов ЮДМ в детском возрасте различна. Так, самым распространенным кожным поражением при ЮДМ являются гелиотропная сыпь (красно-фиолетовая отечная эритема на верхних веках) – 57,7% – и симптом Готтрона (красно-фиолетовая кератотическая атрофическая эритема над разгибательными поверхностями суставов пальцев) – 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. Стоит отметить, что у 4 пациентов (15,4%) отмечалось комбинированное поражение и скелетной, и гладкой мускулатуры. Таким образом, сочетание кожных изменений и непосредственно миопатического синдрома имело значительное диагностическое значение и встречалось у всех пациентов.

Поражение суставов развивалось лишь у четверти больных (26,9%). Важно отметить, что артрит при ЮДМ отличается неdestructивным характером течения, что имеет важное значение в дифференциальной диагностике с ЮИА.

Системные признаки воспаления в виде повышения температуры тела выше 37°C в подмышечной области изолированно или в комбинации с повышением уровня СРБ/СОЭ отмечались у 61,5% пациентов.

Морфологическое подтверждение мышечного воспаления за счет своей инвазивности проводилось лишь двум пациентам.

При исследовании наличия/отсутствия диагностических критериев в зависимости от пола не удалось выявить статистически значимых различий (используемые методы: точный критерий Фишера, Хи-квадрат Пирсона). Различия шансов по всем критериям не были статистически значимыми ($p > 0,05$).

По характеру течения ЮДМ острое течение выявлено у 5 (19,2%) пациентов, подострое – у 19 (73,1%), первично-хроническое – у 2 (7,7%) пациентов. При распределении пациентов по характеру течения в зависимости от пола стоит отметить, что первично-хроническое течение встречалось только у лиц женского пола, а острое течение чаще отмечалось у пациентов мужского пола. Но статистически значимые различия не были установлены ($p = 0,154$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона) (Таблица 5.23).

Таблица 5.23 – Распределение пациентов по характеру течения в зависимости от пола (n=26)

Пол	Характер течения			p
	острое	подострое	первично-хроническое	
женский	1 (20,0)	8 (42,1)	2 (100,0)	0,154
мужской	4 (80,0)	11 (57,9)	0 (0,0)	

Анализ активности проводился на момент последней выписки из стационара. У доминирующего числа пациентов отмечалась низкая – 46,2% (n=12) – и умеренная – 46,2% (n=12) – активность. Высокая активность зарегистрирована у 7,7% пациентов (n=2), у 1 пациента отмечается ремиссия (1,6%). При распределении пациентов по степени активности в зависимости от пола можно

отметить, что у пациентов женского пола чаще преобладала низкая степень активности, а у пациентов мужского пола – умеренная степень активности. Также единичные случаи ($n=2$) высокой активности отмечались только у лиц мужского пола, но статистически значимых различий выявить не удалось ($p=0,053$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона) (Таблица 5.24).

Таблица 5.24 – Распределение пациентов по степени активности в зависимости от пола ($n=26$)

Пол	Активность течения			p
	низкая	умеренная	высокая	
женский	8 (66,7)	3 (25,0)	0 (0,0)	0,053
мужской	4 (33,3)	9 (75,0)	2 (100,0)	

При сопоставлении степени активности в зависимости от характера течения были выявлены существенные различия ($p=0,021$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона). Только при остром течении отмечалась высокая степень активности. При подостром течении пациенты почти равномерно имели низкую и умеренную степени активности, а при первично-хроническом течении пациенты ($n=2$) имели только низкую степень активности (Таблица 5.25, Рисунок 5.7).

Таблица 5.25 – Активность течения в зависимости от характера течения ($n=26$)

Активность	Характер течения			p
	острое	подострое	первично-хроническое	
низкая	1 (20,0)	9 (47,4)	2 (100,0)	0,021* Рострое – подострое = 0,044
умеренная	2 (40,0)	10 (52,6)	0 (0,0)	
высокая	2 (40,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	

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

При анализе активности течения в зависимости от возраста дебюта (лет) и в зависимости от интервала от дебюта до верификации диагноза (мес.) не удалось выявить значимых различий, $p=0,969$ и $p=0,177$ соответственно (используемый метод: критерий Краскела-Уоллиса).

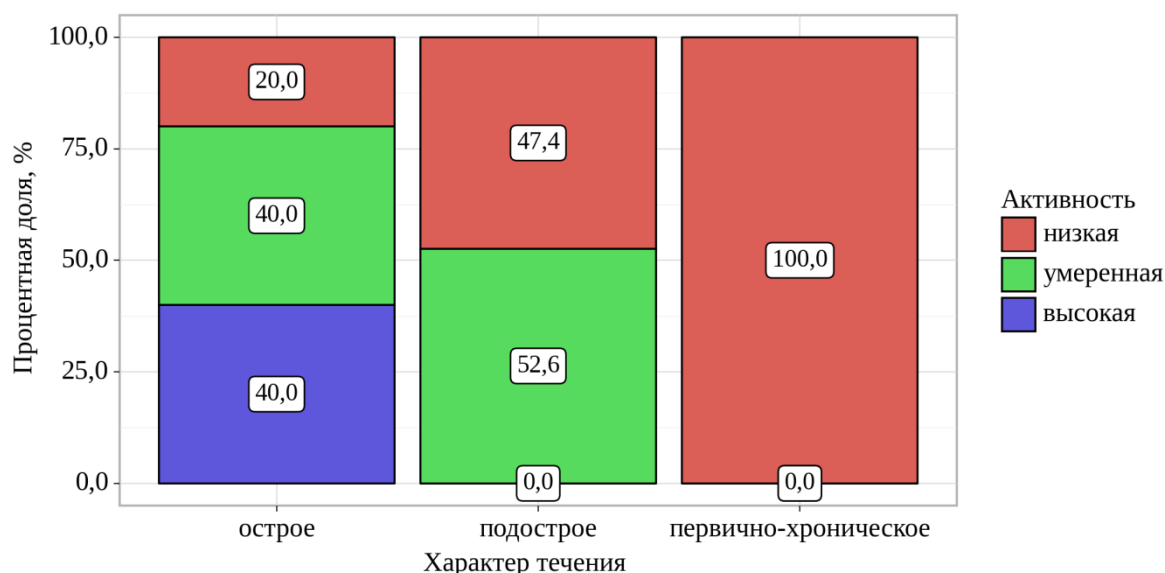


Рисунок 5.7 – Активность течения в зависимости от характера течения (n=26)

5.3.3. Противоревматическая терапия юношеского дерматомиозита

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 глюкокортикостероидами – 84,6% (n=22) пациентов.

Монотерапию одним БПВП получают 11,5% пациентов (n=3), из них 2 пациента получают ГКС, а 1 пациент – метотрексат. Структура базисной противовоспалительной терапии пациентов с юношеским дерматомиозитом представлена в Таблице 5.26.

Таблица 5.26 – 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

В зависимости от активности течения и получаемой базисной противовоспалительной терапии выявлены статистически значимые различия.

Единственный пациент, получающий микофенолата мофетил, имеет высокую степень активности ($p=0,002$) (Таблица 5.27).

Таблица 5.27 – Распределение препаратов базисной терапии в зависимости от степени активности юношеского дерматомиозита ($n=26$)

Препарат	Категории	Активность			p
		низкая	умеренная	высокая	
Метотрексат	не получает	1 (8,3)	2 (16,7)	0 (0,0)	0,708
	получает	11 (91,7)	10 (83,3)	2 (100,0)	
Микофенолата мофетил	не получает	12 (100,0)	12 (100,0)	1 (50,0)	0,002* $p_{\text{низкая} - \text{высокая}} = 0,033$ $p_{\text{умеренная} - \text{высокая}} = 0,033$
	получает	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	
Циклоспорин А	не получает	12 (100,0)	11 (91,7)	2 (100,0)	0,545
	получает	0 (0,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	
ГКС	не получает	0 (0,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	0,545
	получает	12 (100,0)	11 (91,7)	2 (100,0)	

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

Статистически значимых различий в зависимости от характера течения ЮДМ не получено, $p>0,05$ (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона) (Таблица 5.28).

Таблица 5.28 – Распределение препаратов базисной терапии в зависимости от характера течения юношеского дерматомиозита

Препарат	Категории	Характер течения			p
		острое	подострое	первично-хроническое	
Метотрексат	не получает	0 (0,0)	3 (15,8)	0 (0,0)	0,535
	получает	5 (100,0)	16 (84,2)	2 (100,0)	
Микофенолата мофетил	не получает	4 (80,0)	19 (100,0)	2 (100,0)	0,113
	получает	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Циклоспорин А	не получает	5 (100,0)	18 (94,7)	2 (100,0)	0,826
	получает	0 (0,0)	1 (5,3)	0 (0,0)	
ГКС	не получает	0 (0,0)	1 (5,3)	0 (0,0)	0,826
	получает	5 (100,0)	18 (94,7)	2 (100,0)	

Генно-инженерную биологическую терапию получают 2 пациента (7,7%), препаратам выбора ГИБТ явился ритуксимаб. Данный препарат не имеет официальных показаний для терапии юношеского дерматомиозита и используется

off-label по решению врачебной комиссии с учетом добровольного согласия законного представителя ребенка.

В зависимости от характера течения были установлены существенные различия ($p=0,011$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона), ГИБТ получали только пациенты с острым течением ЮДМ (Таблица 5.29).

Таблица 5.29 – Распределение пациентов с разными вариантами течения юношеского дерматомиозита в зависимости от генно-инженерной биологической терапии

Характер течения	ГИБТ		p
	не получает	получает	
острое	3 (12,5)	2 (100,0)	0,011*
подострое	19 (79,2)	0 (0,0)	
первично-хроническое	2 (8,3)	0 (0,0)	

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

В зависимости от степени активности ЮДМ также выявлены статистически значимые различия ($p<0,001$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона), ГИБТ получали только пациенты с острым течением заболевания (Таблица 5.30).

Таблица 5.30 – Распределение пациентов с разными вариантами течения юношеского дерматомиозита в зависимости от генно-инженерной биологической терапии

Активность	ГИБТ		p
	не получает	получает	
низкая	12 (50,0)	0 (0,0)	< 0,001*
умеренная	12 (50,0)	0 (0,0)	
высокая	0 (0,0)	2 (100,0)	

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

5.3.4. Клинический случай ребенка с юношеским дерматомиозитом

Пациент А., мальчик 8 лет, дата рождения 30.05.2013.

Первичное обращение на консультацию ревматолога 15.06.2021 в возрасте 8 лет. Обратился с жалобами на повышенную утомляемость, боли в коленных суставах и бедрах, чаще в ночные часы, боли в спине, изменение походки,

высыпания над областью локтевых суставов, субфебрилитет в вечерние часы до 37,5°C в течение месяца.

Анамнез заболевания: вышеуказанные жалобы беспокоят с апреля 2021 г., появление связывали с повышенными нагрузками в школе. В мае 2021 г. после отпуска на юге стали отмечать субфебрильную температуру, появились высыпания над областью локтевых и коленных суставов. Ребенок направлен на консультацию ревматолога.

Объективно: состояние средней тяжести. Кожные покровы бледно-розовые, мраморные, умеренной влажности. На коже над локтевыми и коленными суставами отмечаются лиловые эритематозные высыпания, верхние веки с неяркими эритематозными высыпаниями, над проксимальными межфаланговыми суставами кисти мелкопапулезные элементы с элементами гиперкератоза. Дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧД 23 уд./мин. Тоны сердца ясные, аритмичные, на верхушке сердца выслушивается систолический шум. ЧСС 88 уд./мин, АД 100/55 мм рт. ст. Живот мягкий, доступный пальпации, умеренно чувствительный в эпигастрии. Печень у края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Стул регулярный, оформленный, без примесей. Мочеиспускание свободное, безболезненное, мышцы умеренно плотной консистенции. Отмечается снижение мышечной силы, с затруднением поднимается с пола, из положения лежа встает с миопатическими приемами, содружественно поднять нижние конечности не может, руки вверх поднимает, однако удерживает их в этом положении с затруднением.

Суставной статус: пастозность голеностопных, коленных, лучезапястных суставов, движения ограничены, умеренно болезненны, хуже в левом коленном суставе. Ограничено разгибание в локтевых суставах и движение в тазобедренных суставах при приведении. Иные суставы внешне не изменены, при пальпации безболезненны, объем движений достаточный.

Результаты обследования:

- ОАК от 08.06.2021: снижение среднего содержания гемоглобина в эритроцитах до 26,4 пг, среднего объема эритроцита до 73,1 фл. Лейкоцитоз до $14,1 \times 10^9/\text{л}$, увеличение СОЭ до 23 мм/ч.
- ОАМ от 08.06.2021: вариант нормы.
- Б/х крови от 08.06.2021: увеличение АЛТ до 117 ед./л, АСТ до 121 ед./л, прямого билирубина до 5,2%. Увеличение КФК до 640 ед./л, ЛДГ до 1132 ед./л. Снижение сывороточного железа до 8,4 мкмоль/л. СРБ, РФ, АСЛО, иммунологическое исследование – вариант нормы.

Заключение: с учетом наличия у пациента ряда диагностических критериев ЮДМ (К. Tanimoto et al., 1995): гелиотропная сыпь на веках, симптом Готтрона, эритема на разгибательной поверхности суставов в сочетании с более 4 критериями полимиозита стоит думать о дебюте юношеского дерматомиозита.

Рекомендации: госпитализация в ревматологическое отделение ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» с целью верификации диагноза и инициации БПВТ.

С 23.06.2021 по 02.07.2021 находился на стационарном лечении в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», где установлен *диагноз*: ювенильный дерматомиозит, подострое течение, активность второй степени. Иницирована комбинированная иммуносупрессивная пульс-терапия ГК препаратом метилпреднизолон 250 мг № 3 в/в, затем переход на ГК per os из расчета 1 мг/кг массы тела по преднизолону в сочетании с БПВТ препаратом метотрексат в дозе 12,5 мг/нед., подкожно.

Пациент регулярно наблюдался ревматологом, *получал терапию*:

- Метилпреднизолон 6 мг $\times$ 4 р./д. внутрь, далее начать снижение по $\frac{1}{4}$ табл. 1 р./нед.
- Метотрексат в инъекционной форме 0,05 мл по 0,25 мл (12,5 мг) $\times$ 1 раз в нед. п/к.
- Фолиевая кислота по 1 мг $\times$ 1 р./д. Внутрь – кроме дня применения метотрексата.
- Препарат кальция по 500 мг $\times$ 1 р./д. на ночь – длительно.
- Препарат калия + магния $\times$ 3 р./д. – длительно на фоне приема Метипреда.

- Витамин Д по 1500 Ме $\times$ 1р./д. – длительно.
- Омепразол по 10 мг $\times$ 1 р./д. утром натощак – длительно, на время приема ГКС.

На момент динамического осмотра (27.09.202) через 3 мес. от начала БПВТ жалобы отсутствуют.

Объективно: состояние удовлетворительное. Кожа чистая, высыпаний нет. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные.

Суставной статус: суставы внешне не изменены, при пальпации безболезненны, объем движений достаточный. Мышцы безболезненные при пальпации, мышечная сила достаточная в верхних и нижних конечностях.

Диагноз основной: ювенильный дерматомиозит, подострое течение, активность первой степени.

5.3.5. Заключение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о хорошей настороженности врачей первичного звена по проблеме юношеского дерматомиозита, большинству пациентов диагноз верифицировался в срок от 1 до 3 месяцев. Ошибка диагностики отмечена лишь у 15,4% пациентов, когда срок верификации составил более 6 мес. от дебюта заболевания. Во всех случаях ошибки верификации (n=4) у пациентов в дебюте преобладал кожный синдром, который расценивался как течение атопического дерматита. Пациенты наблюдались дерматологом, ЮДМ был заподозрен только при прогрессировании миопатического синдрома.

В клинической картине юношеского дерматомиозита у пациентов преобладают два основных синдрома: кожный и миопатический. Кожный синдром присутствовал у всех пациентов и в основном был представлен гелиотропной сыпью и симптомом Готтрона. Миопатический синдром также отмечался у всех пациентов и в основном был представлен проксимальной мышечной слабостью в конечностях.

Стоит отметить, что для своевременной верификации заболевания необходимо использовать критерии диагностики юношеского дерматомиозита, предложенные К. Tanimoto et al. в 1995 году.

По характеру ЮДМ у пациентов преобладало подострое течение. У доминирующего числа пациентов отмечалась низкая и умеренная степень активности.

Базисную противовоспалительную терапию получали все пациенты, в доминирующем большинстве случаев использовалась комбинация метотрексата в сочетании с глюкокортикостероидами. Генно-инженерную биологическую терапию получали лишь 2 пациента, в обоих случаях у пациентов отмечалось острое течение с высокой степенью активности. Препаратом выбора ГИБТ послужил ритуксимаб.

В представленном клиническом случае пациента с ЮДМ интервал от дебюта заболевания до установления диагноза составил 2 мес., БПВТ была инициирована сразу при верификации заболевания, что свидетельствует о ранней диагностике и раннем назначении терапии [92]. Через 1 мес. от пульс-терапии ГКС и начала БПВТ купировался кожный синдром, а через 3 мес. зарегистрировано купирование суставного и миопатического синдромов.

5.4. Заключение по Главе 5

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. с незначительным положительным трендом. В тот же период отмечается рост уровня общей заболеваемости СПСТ в Российской Федерации с 20,8 до 42 на 100 тыс. детей и с 21,9 до 82,5 на 100 тыс. детей в Центральном федеральном округе. Выявлен высокий уровень первичной и общей заболеваемости СПСТ в Ивановской области по сравнению с иными регионами ЦФО. Установлено, что на уровень заболеваемости в данном регионе влияет особенность интерпретации группы нозологий СПСТ. При исключении показателей по Ивановской области уровни

первичной и общей заболеваемости СПСТ в Российской Федерации и в ЦФО существенно ниже ($p < 0,05$). Также в ходе мониторинга зафиксирован рост инвалидности по системным поражениям соединительной ткани: по Российской Федерации в 1,2 раза, по Центральному федеральному округу в 1,5 раза.

Медиана временного интервала от дебюта СКВ до верификации диагноза составила 4 мес., от дебюта ССД до верификации диагноза – 6 месяцев. Раннюю диагностику данных заболеваний затрудняют многообразие клинических форм и вариантов течения, разная степень вовлечения органов и систем пациента. Так, в 38,9% случаев в дебюте СКВ и в 25,0% случаев в дебюте ССД устанавливались неверные диагнозы.

Установлено, что доминирующее число пациентов с СКВ, ССД, ЮДМ получают противоревматическую терапию, причем в основном в комбинации двух или более препаратов.

ГЛАВА 6. ОСОБЕННОСТИ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С РЕВМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

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

Нормативную правовую документацию, регулирующую оказание медицинской помощи детям с ревматическими заболеваниями в Российской Федерации, можно условно разделить на три основные группы [52]:

1) документы, регулирующие общие вопросы:

- Конституция Российской Федерации;
- Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 N 323-ФЗ;
- Федеральный закон «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» от 29.11.2010 N 326-ФЗ;
- Постановление Правительства РФ от 30 июля 1994 г. N 890 «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения»;
- Постановление Правительства Российской Федерации от 5 апреля 2022 г. N588 «О признании лица инвалидом»;
- Приказ Министерства труда и социального развития Российской Федерации от 27 августа 2019 г. № 585н «О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы»;
- Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 16 апреля 2012 г. N 366н «Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи» [10; 30; 31; 32; 47; 58; 64; 66; 67; 68; 69; 84; 101; 103];

2) документы, регулирующие вопросы оказания медицинской помощи детям по профилю ревматология на всей территории Российской Федерации:

- Приказ Министерства здравоохранения РФ от 25 октября 2012 г. N 441н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи детям по профилю "ревматология"»;
 - приказы Министерства здравоохранения Российской Федерации об утверждении стандартов первичной медико-санитарной и специализированной помощи детям с различными ревматическими заболеваниями [47; 97; 98; 103];
- 3) *документы, регулирующие вопросы оказания медицинской помощи детям по профилю ревматология на уровне субъектов Российской Федерации.*

Порядок оказания медицинской помощи детям по профилю «ревматология» (далее – Порядок) утвержден в 2012 г. и регулирует следующие вопросы:

- правила организации деятельности детского ревматологического кабинета;
- рекомендуемые штатные нормативы детского ревматологического кабинета;
- стандарт оснащения детского ревматологического кабинета;
- правила организации деятельности детского ревматологического отделения;
- рекомендуемые штатные нормативы детского ревматологического отделения.

Основными задачами деятельности врача-ревматолога Кабинета являются [96]:

- оказание консультативной и лечебно-диагностической помощи детям;
- оказание консультативной помощи врачам первичного звена;
- диспансерное наблюдение за детьми, имеющими ревматическое заболевание, в том числе получающими противоревматические и (или) генно-инженерные биологические препараты;
- направление в детское ревматологическое отделение (койки) при наличии медицинских показаний;
- проведение ряда профилактических мероприятий, направленных на предупреждение инвалидизации, обострения заболеваний у детей;
- участие в проведении анализа основных медико-статистических показателей заболеваемости, инвалидности и смертности у детей;

- ведение учетной и отчетной документации и представление отчетов о деятельности Кабинета.

Правила организации деятельности, рекомендуемые штатные нормативы и стандарт оснащения детского ревматологического отделения изложены в приложениях № 4–6 Порядка.

Детское ревматологическое отделение осуществляет следующие основные функции:

- оказание специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи детям;
- осуществление реабилитации детей в стационарных условиях;
- проведение противоревматической терапии, в том числе генно-инженерными биологическими препаратами (внутривенное, внутримышечное и подкожное введение лекарственных средств);
- оказание консультативной помощи врачам отделений стационара в вопросах профилактики, диагностики и лечения ревматических болезней у детей;
- участие в проведении анализа основных медико-статистических показателей заболеваемости, инвалидности и смертности у детей;
- ведение учетной и отчетной документации, предоставление отчетов о деятельности в установленном порядке, сбор данных для регистров, ведение которых предусмотрено законодательством Российской Федерации.

Стоит отметить, что Порядок не регламентирует потребность в ревматологических койках на определенную численность детей. Также в Порядке отсутствует перечень показаний для направления ребенка на консультацию в ревматологический кабинет, а также перечень показаний для госпитализации в ревматологическое отделение или на ревматологические койки. Несмотря на то, что Порядок утвержден в 2012 г., можно отметить, что его содержание является актуальным до настоящего времени.

Льготное лекарственное обеспечение детей с ревматическими заболеваниями 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» [64; 65; 85]. Дети с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) и системной красной волчанкой могут бесплатно обеспечиваться следующими лекарственными препаратами: стероидные гормоны, цитостатики, препараты коллоидного золота, противовоспалительные нестероидные препараты, антибиотики, антигистаминные препараты, сердечные гликозиды, коронаролитики, мочегонные, антагонисты Са, препараты К, хондропротекторы. В данный перечень не входит генно-инженерная биологическая терапия, и при необходимости ее инициации ребенку необходимо оформление инвалидности [73; 74].

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 Постановлении Правительства Российской Федерации от 30.07.1994 № 890 используются некорректные наименования заболеваний: ревматизм – термин, который относится к заболеванию суставов после перенесенной стрептококковой инфекции и в настоящее время обозначается как острая ревматическая лихорадка; ревматоидный артрит – диагноз, который устанавливается при дебюте заболевания после 16 лет. Данные неточности в применении терминов с профессионально значимыми смысловыми расхождениями могут стать основанием последующего юридически значимого конфликта между врачом и проверяющим органом.

В соответствии с пунктом 21 части 2 статьи 14 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 № 323-ФЗ пациенты с юношеским артритом с системным началом входят в список 12 высокочатотных нозологий, который был добавлен в 323-ФЗ в редакции № 39 от 25.12.2018, и обеспечиваются лекарствами на федеральном уровне.

В разных субъектах Российской Федерации имеются региональные нормативно-правовые акты, регулирующие вопросы оказания специализированной

медицинской помощи детям с ревматическими заболеваниями, в частности по вопросам маршрутизации и льготного лекарственного обеспечения.

В рамках данного исследования проведен анализ нормативной правовой базы в ряде регионов Российской Федерации, по которым удалось получить нормативную документацию, регулирующую оказание специализированной помощи детям с ревматическими заболеваниями [52]. Анализ проведен в пяти регионах: г. Москве, Волгоградской, Свердловской областях, Республике Башкортостан и Республике Татарстан.

В г. Москве к действующим в настоящее время нормативным правовым документам, регламентирующим оказание медицинской помощи детям с ревматическими заболеваниями, относятся приказ Департамента здравоохранения города Москвы (ДЗМ) от 28.04.2014 № 415 и приказ Правительства Москвы от 21.02.2019 № 124/64-16-44/19 [24]. В приказе ДЗМ № 415 описана организация ревматологической помощи: регламент оказания помощи, положение о Московском городском ревматологическом центре, Городском центре детской ревматологии, положение о комиссии по контролю за лечением ГИБП и ее состав. Лекарственное обеспечение утверждено приказом Правительства Москвы от 21.02.2019 № 124/64-16-44/19. Основная часть приказа повторяет рассмотренное выше Постановление Правительства Российской Федерации № 890. В документ внесены изменения в части присвоения кодов льготным группам населения.

В Приказе Министерства здравоохранения Волгоградской области от 15.11.2013 № 3086 «Об организации трехуровневой системы оказания медицинской помощи детскому населению по профилю «детская ревматология» на территории Волгоградской области» (в ред. приказа Комитета здравоохранения Волгоградской обл. от 06.04.2015 № 1064) утверждена трехуровневая организация медицинской помощи детскому населению по профилю «ревматология». Кроме того, в нем представлена информация о лицах и организациях, отвечающих за каждый уровень организации профильной медицинской помощи. Организация лекарственного обеспечения определена в Постановлении Администрации Волгоградской области от 17.06.2011 № 290-п, где прописаны лекарственные

средства, которыми обеспечиваются пациенты с ревматизмом и ревматоидным артритом, системной (острой) красной волчанкой, болезнью Бехтерева. Отличительной особенностью льготного лекарственного обеспечения в Волгоградской области является указание ГИБП в перечне лекарственных препаратов для отдельных категорий граждан за счет средств областного бюджета в Постановлении, что облегчает пациентам получение данных лекарственных средств.

В Приказе Министерства здравоохранения Свердловской области от 31.01.2014 № 97-П «О совершенствовании оказания медицинской помощи детям с ревматическими болезнями в Свердловской области» (в ред. от 07.03.2014 № 230-п) определена маршрутизация пациентов, указаны меры ответственности врачей, отдельно прописан порядок оказания медицинской помощи на амбулаторном и стационарном этапах [54]. Также приводится положение о ревматологическом Совете и его состав. Лекарственное обеспечение прописано в Постановлении Правительства Свердловской области от 22.06.2017 № 438-ПП, которое почти повторяет федеральное Постановление № 890 и дополнительных условий, касающихся ревматологии, не имеет.

Среди профильных нормативных правовых документов, изданных в Республике Башкортостан, найден приказ Министерства здравоохранения Республики Башкортостан № 1816-Д от 15 октября 2019 г. «О маршрутизации детей Республики Башкортостан при оказании медицинской помощи по профилю ревматология», который описывает маршрутизацию детей. Применительно к организации лекарственного обеспечения найдены следующие документы: Постановление Правительства Республики Башкортостан от 28.05.2013 № 218 «О предоставлении мер социальной поддержки отдельным группам населения в обеспечении лекарственными препаратами и изделиями медицинского назначения при оказании амбулаторно-поликлинической помощи», в котором выделены группы населения, получающие льготы, и Постановление Правительства Республики Башкортостан от 29.12. 2018 № 674 «Об утверждении Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи

в Республике Башкортостан на 2019 год и плановый период 2020 и 2021 годов», где указаны все лекарственные средства, предоставляемые бесплатно и по 50%-й скидке. В первом документе содержится список только групп населения, которые получают льготы, во втором – только лекарственные средства, которые обеспечиваются по льготным рецептам. ГИБП были включены в Перечень лекарственных средств, отпускаемых бесплатно за счет средств республиканского бюджета, в Постановление Правительства Республики Башкортостан от 19 апреля 2017 года № 169. В перечень бесплатно отпускаемых лекарственных препаратов, утвержденный Программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам Республики Башкортостан медицинской помощи, включены все ГИБП, зарегистрированные для применения при ЮИА. С 2011 г. в Республиканской детской клинической больнице ГИБП назначают в рамках оказания высокотехнологичной медицинской помощи за счет средств не только федерального, но и республиканского бюджета [54; 84].

В Республике Татарстан маршрутизацию определяет приказ Министерства здравоохранения Республики Татарстан от 08.10.2015 № 2050 «Об организации оказания медицинской помощи детям по профилю «ревматология». Данный приказ содержит трехуровневую маршрутизацию, порядок оказания медицинской помощи, также нормирует работу детского ревматологического кабинета. Лекарственное обеспечение дополнено Постановлением Кабинета министров Республики Татарстан от 30.12.2019 № 1258, где в Приложении № 2 прописан перечень лекарственных препаратов, реализуемых гражданам, имеющим право на безвозмездное обеспечение лекарственными препаратами. В примечании к данному приложению отмечены группы больных, которые могут получать указанные лекарственные средства. Каких-либо дополнений к перечню, приведенном в Постановлении Правительства Российской Федерации № 890, нет.

6.2. Организация медицинской помощи детям с ревматическими заболеваниями

В соответствии с Порядком оказания медицинской помощи детям по профилю «ревматология» медицинская помощь детям с ревматическими заболеваниями и при подозрении на них оказывается в виде:

- первичной медико-санитарной помощи, в том числе первичной специализированной;
- скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи;
- специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи.

Порядком установлена трехступенчатая маршрутизация пациентов при подозрении или выявлении у детей ревматических болезней (Рисунок 6.1).



Рисунок 6.1 – Алгоритм маршрутизации пациентов при подозрении или выявлении у детей ревматических заболеваний

Так, первым этапом маршрутизации являются врачи-педиатры участковые. В соответствии с Приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 16 апреля 2012 г. N 366н «Об утверждении порядка оказания педиатрической помощи», рекомендуемый штатный норматив медицинского персонала кабинета врача-педиатра участкового составляет одну должность участкового врача-педиатра на 800 детей или 12,5 должности на 10 тыс. детей [60; 66].

Врачи-педиатры участковые направляют детей на консультацию детского специалиста-ревматолога (детский ревматологический кабинет) – второй этап. Детский ревматологический кабинет (далее – Кабинет) создается для осуществления консультативной, диагностической и лечебной помощи детям. Правила организации деятельности, рекомендуемые штатные нормативы и стандарт оснащения детского ревматологического кабинета предусмотрены приложениями №№ 1–3 Порядка. Структура и штатная численность Кабинета устанавливается руководителем медицинской организации, исходя из объема проводимой лечебно-диагностической работы и численности детей на обслуживаемой территории с учетом рекомендуемого штатного норматива: одна должность врач-ревматолога на 100 000 детей.

При наличии медицинских показаний для проведения специализированного лечения в рамках оказания медицинской помощи в стационарных условиях с целью выработки тактики лечения, проведения интенсивной терапии, терапии генно-инженерными биологическими препаратами дети направляются в детское ревматологическое отделение или на ревматологические койки в непрофильное отделение (третий этап). При верификации заболевания, по завершении стационарного обследования и лечения, с целью дальнейшего динамического наблюдения пациенты направляются к врачу-педиатру участковому и детскому специалисту-ревматологу.

В период с 2012 по 2021 г. обеспеченность врачами-педиатрами участковыми сохраняется на уровне выше 9, исключение составляет 2016 г., когда по Российской Федерации данный показатель снизился до уровня 8,7, а по ЦФО – до

8,8. Медиана обеспеченности педиатрами по стране в целом за десятилетний период составила 9,1, а по ЦФО – 9,2 на 10 тыс. детей, что свидетельствует о дефиците врачей первичного звена (Рисунок 6.2). Тренд роста незначителен и составляет 0,02 и для Российской Федерации, и для ЦФО.

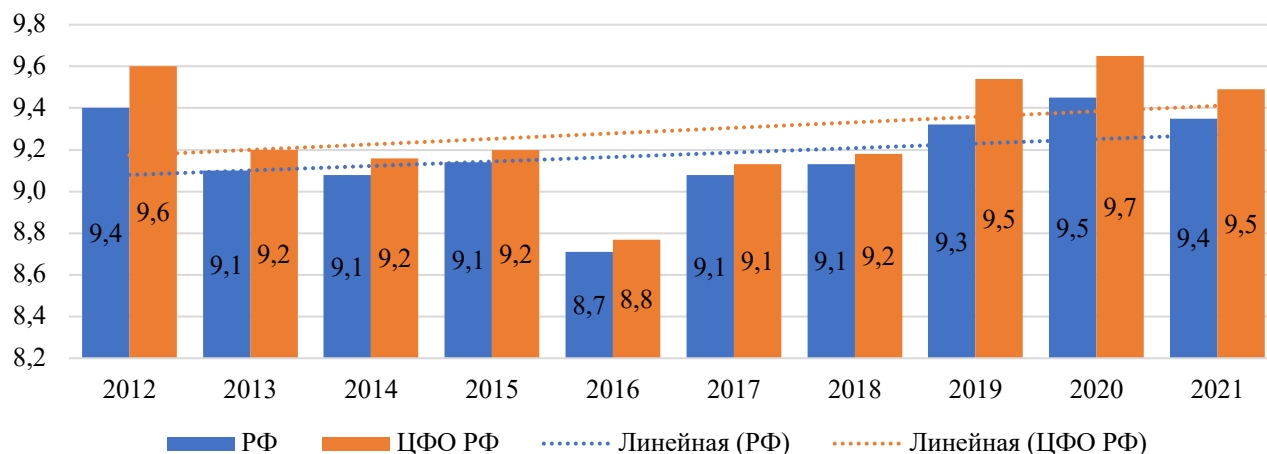


Рисунок 6.2 – Обеспеченность педиатрами участковыми на 10 000 детей (0–17 лет) в период с 2012 по 2021 г. в Российской Федерации и Центральном федеральном округе

При анализе уровня обеспеченности педиатрами участковыми на 10 000 детей (0–17 лет) в период с 2012 по 2021 г. в разных регионах ЦФО можно отметить, что ни в одном регионе фактический уровень не достигает до рекомендуемого. Наиболее высокая обеспеченность педиатрами участковыми выявлена в Ярославской области. По 8 регионам отмечается незначительный положительный тренд роста числа педиатров. По Орловской, Тульской, Липецкой областям отмечается наиболее глубокий дефицит врачей-педиатров участковых, где на 1 педиатра приходится 1250 детей (0–17 лет), что негативно влияет на доступность первичной медико-санитарной помощи детям и, соответственно, может негативно влиять на уровень и качество диагностики ревматических заболеваний в регионе (Таблица 6.1).

Таблица 6.1 – Медиана обеспеченности педиатрами участковыми с определением тренда на 10 000 детей (0–17 лет) в период с 2012 по 2021 г. в регионах ЦФО Российской Федерации

Регион	Me	Q ₁ –Q ₃	min	max	Тренд
Ярославская область	11	11–11	10	11	0,07
Ивановская область	10	10–11	10	11	0,03
Смоленская область	10	9–10	9	11	0,11
Воронежская область	10	9–10	9	10	0,13
Брянская область	10	10–10	10	11	-0,07
Московская область	10	9–10	9	10	0,00
Рязанская область	10	10–10	9	11	-0,11
Москва	9	9–10	8	10	0,13
Курская область	9	9–10	8	11	0,26
Тамбовская область	9	9–9	8	10	-0,03
Тверская область	9	9–9	9	10	0,09
Владимирская область	9	8–9	8	10	-0,08
Костромская область	9	9–9	8	10	-0,12
Калужская область	9	9–10	8	10	-0,20
Белгородская область	9	7–9	7	10	-0,38
Орловская область	8	8–8	8	9	0,03
Липецкая область	8	8–8	7	9	-0,16
Тульская область	8	8–8	7	9	-0,12

В соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 25 октября 2012 г. N 441н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи детям по профилю "ревматология"», рекомендуемый штатный норматив детского ревматологического кабинета составляет 1,0 ставки врача-ревматолога на 100 тыс. детей. С учетом того, что в Форме № 30 «Сведения о медицинской организации» нет разделения на ревматологов, оказывающих помощь детскому и взрослому населению, провести анализ кадрового ресурса по детским специалистам-ревматологам не представляется возможным.

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 на 100 тыс. детей в год,

по ЦФО отмечался значительный рост доступности консультаций врача-ревматолога в 2015–2016 гг., в 2020 г. показатель почти достиг исходного уровня 2012 г. и к 2021 г. превышает его всего лишь на дополнительные 49 консультаций на каждые 100 тыс. детей, в динамике медиана равна показателю по стране в целом – 525 консультаций ревматолога на 100 тыс. детей с отрицательным трендом -4,4 (Рисунок 6.3).

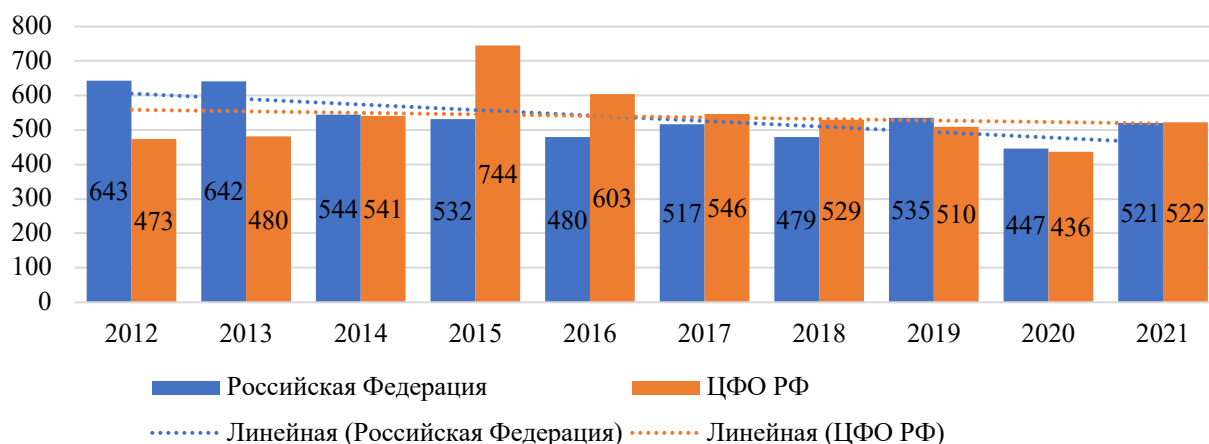


Рисунок 6.3 – Число посещений ревматолога на 100 тыс. детей (0–17 лет) в период с 2012 по 2021 г. в Российской Федерации и ЦФО

При анализе динамики числа посещений ревматолога за десятилетний период в разных регионах ЦФО наибольшее число консультаций было проведено в Тульской области, но стоит отметить, что по данному региону отмечается высокий отрицательный тренд – 452,72. В Белгородской, Курской, Воронежской, Липецкой областях и в Москве число консультаций ревматолога на 100 тыс. детей в год превышает аналогичный показатель по России и ЦФО в целом. Крайне низкое число консультаций за десятилетний период отмечается во Владимирской, Калужской, Брянской, Тверской областях. В Рязанской и Костромской областях консультации ревматолога проводились только в некоторые годы, в иные же не проводились вообще (Таблица 6.2).

Таблица 6.2 – Медиана числа посещений ревматолога на 100 тыс. детей (0–17 лет) с определением тренда в период с 2012 по 2021 г. в разных регионах ЦФО Российской Федерации

Регион	Me	Q ₁ – Q ₃	min	max	Тренд
Тульская область	2258	535 – 3222	84	3965	-452,72
Белгородская область	985	924 – 1022	694	1142	22,72
Курская область	904	794 – 987	283	1209	44,99
Москва	802	640 – 865	392	1094	42,09
Воронежская область	764	439 – 852	367	1004	-64,47
Липецкая область	702	449 – 734	301	829	-45,90
Тамбовская область	546	491 – 596	41	769	64,36
Ярославская область	434	319 – 530	200	637	14,21
Смоленская область	420	10 – 756	0	1001	40,78
Орловская область	354	68 – 518	0	1117	79,64
Ивановская область	353	170 – 412	59	520	-16,03
Московская область	146	115 – 196	97	315	-8,77
Владимирская область	74	13 – 162	1	255	-24,97
Калужская область	22	2 – 278	0	369	45,68
Брянская область	7	5 – 12	1	137	4,21
Тверская область	2	1 – 62	0	189	19,76
Костромская область	0	0 – 604	0	1346	13,75
Рязанская область	0	0 – 0	0	190	3,45

Также одним из показателей деятельности детской ревматологической службы является среднегодовое количество ревматологических коек для детей 0–17 лет (Приложение Т).

В период с 2014 по 2021 г. отмечается увеличение коечного фонда по профилю «ревматология» для детей по Российской Федерации на 0,9 на 100 тыс. детей с положительным трендом +0,1, по ЦФО – на 1,4 с положительным трендом 0,2 (Рисунок 6.4). Стоит отметить, что за 2012–2013 гг. по Форме № 30 не зарегистрировано коечного фонда для оказания медицинской помощи детям по профилю «ревматология».

Наибольшая обеспеченность профильными ревматологическими койками с незначительным отрицательным трендом (-0,06) отмечается в Воронежской области. Довольно хорошая обеспеченность коечным фондом отмечается в Орловской и Курской областях, причем в последней с незначительным положительным трендом (+0,16) (Таблица 6.3).

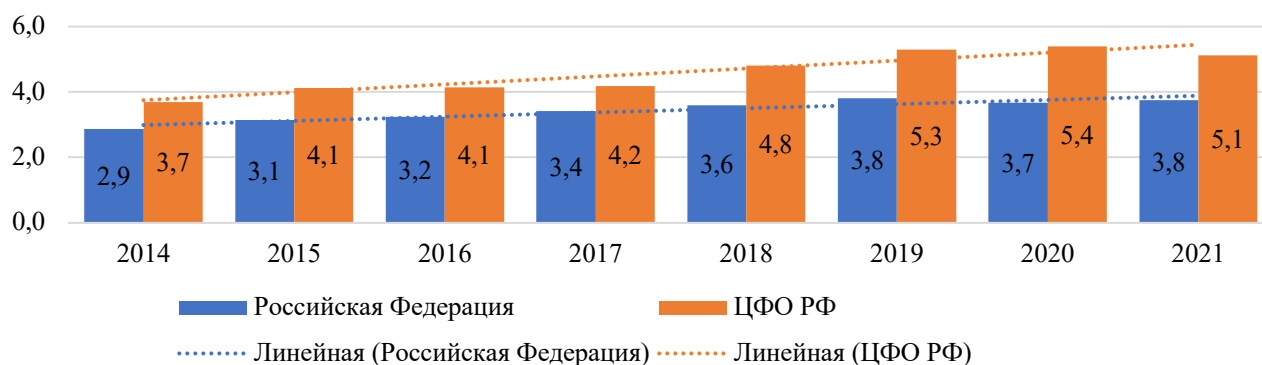


Рисунок 6.4 – Среднегодовое количество коек ревматологических на 100 тыс. детей (0–17 лет) в период с 2012 по 2021 г. в Российской Федерации и ЦФО

Таблица 6.3 – Медиана среднегодового числа коек ревматологических на 100 тыс. детей (0–17 лет) с определением тренда в период с 2014 по 2021 г. в регионах ЦФО Российской Федерации

Регион	Me	Q ₁ –Q ₃	min	max	Тренд
Воронежская область	8	8–9	7	10	-0,06
Орловская область	6	5–7	5	7	-0,05
Курская область	5	5–5	4	7	0,16
Липецкая область	4	3–5	3	5	0,17
Белгородская область	4	4–5	3	6	-0,24
Тамбовская область	3	2–3	1	4	0,14
Владимирская область	2	0–2	0	3	0,52
Смоленская область	2	2–2	2	3	-0,06
Москва	2	1–2	0	2	0,30
Ивановская область	2	1–2	1	3	-0,05
Тверская область	2	0–2	0	2	0,30
Московская область	1	0–1	0	2	0,24
Брянская область	0	0–2	0	2	0,39
Ярославская область	0	0–2	0	2	0,38
Тульская область	0	0–0	0	2	0,29
Костромская область	0	0–0	0	2	0,20
Калужская область	0	0–0	0	1	0,03
Рязанская область	0	0–0	0	0	0,00

Как видно из Таблицы 6.3, 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.

6.3. Влияние организационных факторов на показатели заболеваемости юношеским артритом и системными поражениями соединительной ткани у детей

К факторам, влияющим на заболеваемость ЮА, относятся: наследственная предрасположенность, изменения условий жизни пациентов с течением времени, место проживания, диагностика, использование разных классификаций, способов верификации заболевания и исходных популяций. Наиболее распространенные варианты ЮА (олигоартикулярный, полиартикулярный) чаще встречаются у девочек, чем у мальчиков.

Центральный федеральный округ Российской Федерации расположен на Восточно-Европейской равнине. Климат умеренно континентальный, средняя температура января от -7 до -14 °С, июля – от $+16$ до $+22$ °С, в связи с чем географический фактор по всем регионам является равным и не может влиять на разброс показателя заболеваемости в разных регионах ЦФО.

Соотношение по полу по всем регионам ЦФО в среднем равное и составляет 1,05–1,07 с преобладанием мальчиков (Приложение У).

В связи с тем, что первичная диагностика, а также дальнейшее динамическое наблюдение пациентов с ревматической патологией осуществляется врачами-педиатрами участковыми, проведен корреляционный анализ зависимости показателя обеспеченности педиатрами участковыми на 10 000 детей 0–17 лет (Приложение Р) с уровнем общей и первичной заболеваемости (Таблица 6.4).

При этом установлена слабая обратная связь. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{Общая заболеваемость ЮА на 100 тыс. детей (1–17 лет)}} = -4,997 \times X_{\text{Обеспеченность педиатрами участковыми на 10 000 детей (0–17 лет)}} + 117,494.$$

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 (Рисунок 6.5).

Таблица 6.4 – 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 ($p < 0,05$)

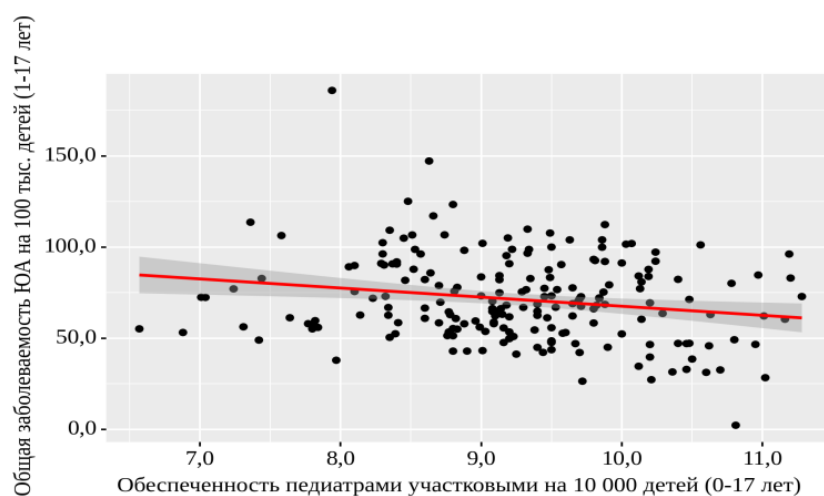


Рисунок 6.5 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость уровня общей заболеваемости ЮА от показателя «Обеспеченность педиатрами участковыми на 10 000 детей (0–17 лет)»

Полученные данные могут свидетельствовать о том, что при низкой доступности врача-педиатра участкового иные медицинские работники чаще ставят пациентов на динамический учет и ежегодно их наблюдают, но в условиях большей доступности врача-педиатра участкового, вероятно, диагнозы не подтверждаются, пациенты снимаются с учета и уровень общей заболеваемости ЮА начинает снижаться.

С учетом того, что по форме официальной статической отчетности (Форма № 30) невозможно определить число ревматологов, оказывающих помощь детскому населению, проведен корреляционный анализ взаимосвязи уровня заболеваемости ЮА (общей и первичной) от показателя «Число посещений ревматолога на 100 тыс. детей (0–17 лет)» (Таблица 6.5).

Таблица 6.5 – 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 ($p < 0,05$)

При этом установлена слабая обратная связь. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{Первичная заболеваемость ЮА на 100 тыс. детей (1–17 лет)}} = -2,0 \times X_{\text{Число посещений ревматолога на 100 тыс. детей (0–17 лет)}} + 16,187.$$

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 (Рисунок 6.6).

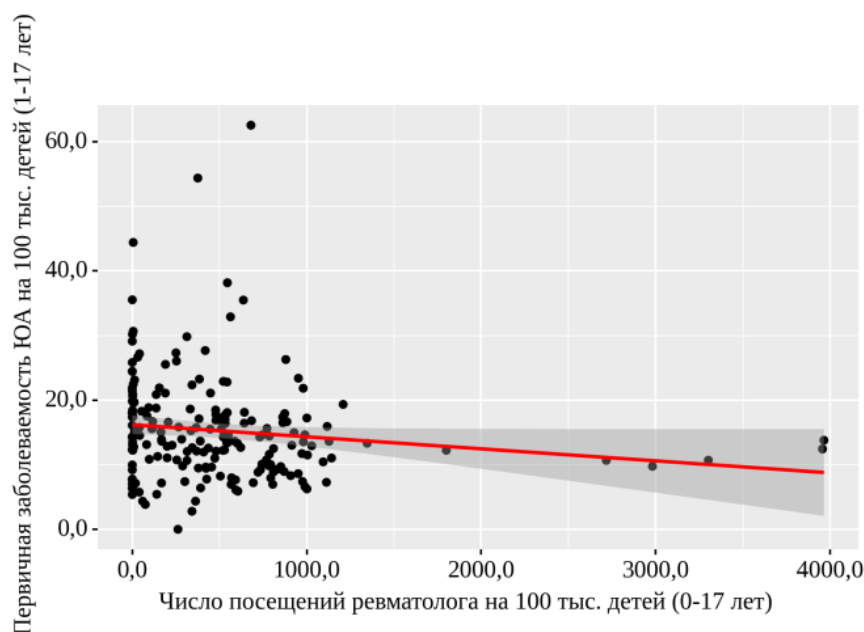


Рисунок 6.6 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость уровня заболеваемости ЮА (общей и первичной) от показателя «Число посещений ревматолога на 100 тыс. детей (0–17 лет)»

Полученные данные свидетельствуют о гипердиагностике ЮА на первичном уровне. Соответственно в условиях низкой доступности консультации врача-ревматолога диагноз устанавливается иными специалистами (педиатры, детские хирурги и др.), но при увеличении доступности консультации врача-ревматолога, в условиях, когда за верификацию диагноза отвечает профильный специалист, уровень первичной заболеваемости снижается.

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, обеспеченность региона ревматологическими койками не влияет на уровень заболеваемости ЮА.

Выполнен корреляционный анализ взаимосвязи уровня заболеваемости СПСТ (общей и первичной) от показателя «Обеспеченность педиатрами участковыми на 10 000 детей (0–17 лет)» (Таблица 6.6).

Таблица 6.6 – 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 ($p < 0,05$)

При этом установлена слабая прямая связь. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{Первичная заболеваемость СПСТ на 100 тыс. детей (1–17 лет)}} = 13,508 \times X_{\text{Обеспеченность педиатрами участковыми на 10 000 детей (0–17 лет)}} - 110,902.$$

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 (Рисунок 6.7).

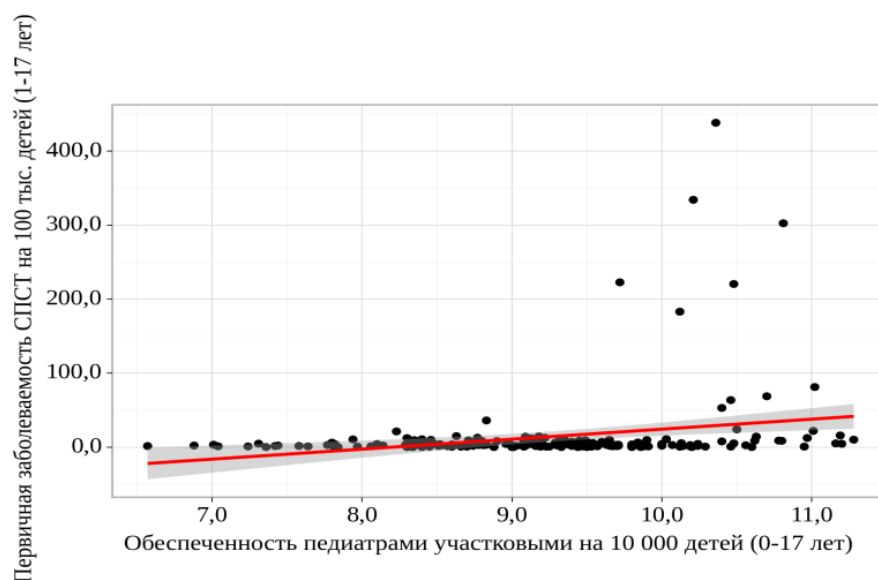


Рисунок 6.7 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость уровня первичной заболеваемости СПСТ от показателя «Обеспеченность педиатрами участковыми на 10 000 детей (0–17 лет)»

Высокий рост первичной заболеваемости СПСТ при отсутствии аналогичных данных по общей заболеваемости (соответственно с отсутствием дальнейшего динамического наблюдения) может свидетельствовать о гипердиагностике заболеваний из группы СПСТ (коды по МКБ-10: М30-М36), 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 6.7).

Таблица 6.7 – 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 ($p < 0,05$)

При этом установлена слабая прямая связь. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{Общая заболеваемость СПСТ на 100 тыс. детей (1–17 лет)}} = -3,3 \times X_{\text{Число посещений ревматолога на 100 тыс. детей (0–17 лет)}} + 98,137.$$

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 (Рисунок 6.8).

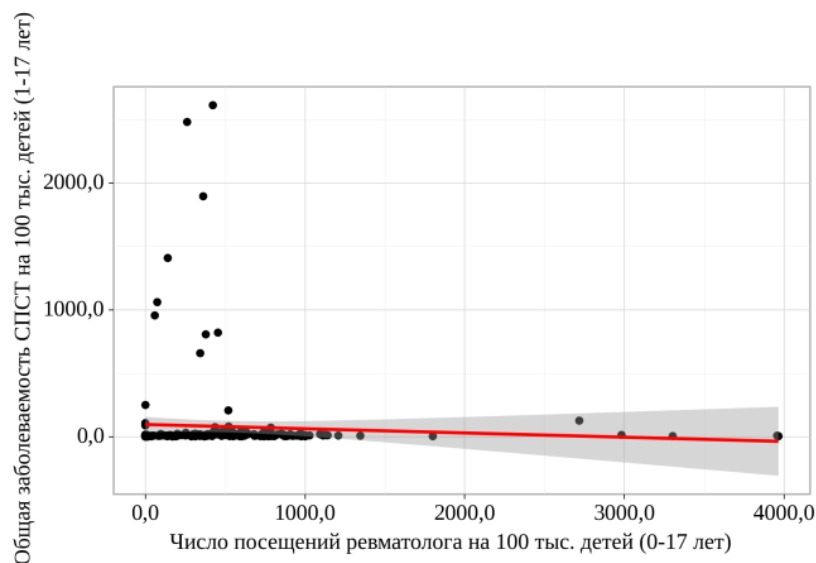


Рисунок 6.8 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость уровня заболеваемости СПСТ (общей и первичной) от показателя «Число посещений ревматолога на 100 тыс. детей (0–17 лет)»

Полученные данные позволяют предположить следующее: при увеличении доступности консультаций врача-ревматолога к данному специалисту направляются пациенты с ранее верифицированным диагнозом из группы СПСТ, но в ходе консультации диагноз не подтверждается, и пациент в дальнейшем снимается с динамического наблюдения, что способствует снижению уровня общей заболеваемости СПСТ. В целом также можно сделать вывод о значительной гипердиагностике СПСТ на первичном уроне.

Проведен корреляционный анализ взаимосвязи уровня заболеваемости СПСТ (общей и первичной) от показателя «Среднегодовое количество коек ревматологических на 100 тыс. детей (0–17 лет)» (Таблица 6.8).

Таблица 6.8 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи уровня заболеваемости СПСТ (общей и первичной) от показателя «Среднегодовое количество коек ревматологических 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)	0,045	Нет связи	0,572
Общая заболеваемость СПСТ на 100 тыс. детей (1–17 лет)	0,183	Слабая	0,020*

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

При этом установлена слабая прямая связь. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{Общая заболеваемость СПСТ на 100 тыс. детей (1–17 лет)}} = -9,719 \times X_{\text{Среднегодовое количество коек ревматологических на 100 тыс. детей (0–17 лет)}} + 117,723.$$

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 (Рисунок 6.9).

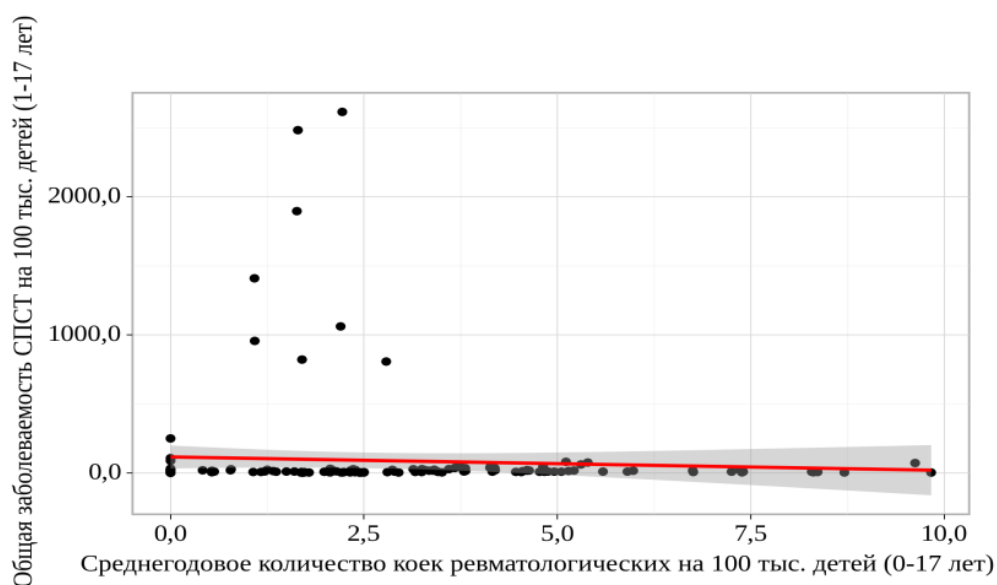


Рисунок 6.9 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость уровня заболеваемости СПСТ (общей и первичной) от показателя «Среднегодовое количество коек ревматологических на 100 тыс. детей (0–17 лет)»

Полученные данные аналогичны корреляции с числом посещений ревматолога на 100 тыс. детей (0–17 лет). Так, 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.

Результаты корреляционного анализа подтверждают проблему гипердиагностики ревматических заболеваний из группы СПСТ на первичном уровне (педиатры, детские хирурги) и свидетельствуют о снижении уровня заболеваемости при увеличении доступности амбулаторной и стационарной профильной ревматологической помощи.

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

6.4. 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. В Таблице 6.9 приведены обобщенные данные по главным внештатным специалистам-ревматологам ЦФО.

Одним из важнейших инструментов организационно-методической работы является ведение регионального регистра пациентов с ревматическими заболеваниями [15]. При опросе ГВС детских ревматологов установлено, что регистр имеется и ведется в 11 регионах (61,1%). Регистр позволяет прогнозировать

объем необходимой терапии, оценивать ее эффективность и безопасность на большом количестве пациентов.

Таблица 6.9 – Описательная статистика по главным внештатным детским специалистам-ревматологам ЦФО Российской Федерации

Показатель	Категории	Абс.	%
Стаж работы по специальности «ревматология»	5 лет и менее	1	5,6
	6–10 лет	6	33,3
	11–15 лет	4	22,2
	более 20 лет	7	38,9
Стаж работы в должности главного внештатного детского специалиста-ревматолога	5 лет и менее	5	27,8
	6–10 лет	11	61,1
	более 10 лет	2	11,1
Наличие квалификационной категории	отсутствует	7	38,9
	первая	3	16,7
	высшая	8	44,4
Наличие ученой степени	отсутствует	12	66,7
	к.м.н.	5	27,8
	д.м.н.	1	5,6

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 Государственного бюджетного учреждения города Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы».

2. Анализ заболеваемости в регионе проводится всеми ГВС (18/18) 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 в регионе – 44,4% (n=8).

6. Образовательные мероприятия ГВС для ревматологов проводятся лишь в 7 регионах (38,9%), из них в 6 регионах – ежегодно.

7. Образовательные мероприятия ГВС для педиатров проводятся в 11 регионах (61,1%), из них в 7 регионах – ежегодно.

8. Регулярный (1 и более раз в год) контроль оказания медицинской помощи, оказываемой ревматологами амбулаторно, проводится ГВС в 10 регионах (55,5%).

9. Регулярный контроль оказания медицинской помощи, оказываемой ревматологами стационарно, проводится ГВС в 11 регионах (61,1%).

10. Регулярный контроль оказания медицинской помощи, оказываемой педиатрами амбулаторно, проводится ГВС в 4 регионах (22,2%).

11. 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. Стоит отметить, что Положение о деятельности главного внештатного специалиста имеется лишь в 13 регионах (72%) ЦФО. При изучении содержания Положения в разных регионах был сделан вывод об отсутствии единых критериев, определяющих функционал ГВС. Такая ситуация требует разработки единого типового Положения о деятельности главного внештатного детского специалиста-ревматолога.

6.5. Результаты аудита приема врача-ревматолога в условиях оказания первичной медико-санитарной помощи детям с проявлениями суставного синдрома

Проведен анализ медицинской документации (амбулаторная карта пациента, электронная медицинская карта пациента в системе ЕМИАС, протоколы обследования) 121 пациента, направленного на первичный лечебно-диагностический прием врача-ревматолога. Проведено изучение анамнеза заболевания, имеющихся жалоб, маршрутизации каждого пациента в

амбулаторном звене, объема и качества проведенного инструментального и лабораторного обследования [77].

По результатам анализа электронных карт пациентов (n=121 чел.), направленных на консультацию ревматолога с явлениями суставного синдрома, наибольшую долю занимали пациенты с направляющим диагнозом «боль в суставе» – 36% от общего количества. С направляющим диагнозом «реактивная артропатия» и «артрит неуточненный» направлены – 32%, лишь 8% пациентов направлены на прием с подозрением на дебют ЮИА. С иными направляющими диагнозами на прием обратились 24% пациентов, в эту категорию были включены пациенты с подозрением на дебют системной красной волчанки, системные поражения соединительной ткани, юношеские остеохондрозы и т. д.

Полное предварительное лабораторное и инструментальное обследование прошли 72% (n=87) пациентов, частичное – 19% (n=23), 9% (n=11) пациентов направлены на консультацию ревматолога без предварительного объема обследований. Неполный объем предварительного обследования может приводить к увеличению временного периода от дебюта заболевания до постановки диагноза и, как следствие, до начала адекватной противоревматической терапии.

По результатам первичного осмотра ревматолога у 69% (n=83) пациентов полностью исключена ревматическая патология. Среди этой группы пациентов распределение окончательных диагнозов было следующим: у 49 пациентов был установлен диагноз артралгии периода активного роста, у 34 пациентов верифицирована различная ортопедическая патология.

Среди оставшихся 38 пациентов у 32 верифицирован реактивный артрит, по поводу которого пациенты прошли терапию, лишь у 6 (5%) был установлен ювенильный идиопатический артрит.

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

Среди ГИБП, зарегистрированных на территории Российской Федерации для лечения пациентов с ювенильным идиопатическим артритом, применяются следующие препараты:

- ингибиторы фактора некроза опухоли- α (Адалимумаб, Этанерцепт и Голимумаб);
- блокатор ко-стимуляции Т-лимфоцитов (Абатацепт);
- блокатор рецепторов Интерлейкина-6 (Тоцилизумаб);
- моноклональные антитела к интерлейкину -1- β (Канакинумаб).

Оценка экономической целесообразности применяемых методов лечения проводится на основании результатов клинико-экономического анализа, подразумевающего сравнительную оценку двух и более методов профилактики, диагностики, медикаментозного или немедикаментозного лечения, на основе комплексного учета результатов медицинского вмешательства и экономических затрат на его выполнение.

Для оценки сравнительной эффективности ГИБП был осуществлен поиск литературных данных о клинической эффективности этих препаратов в лечении полиартикулярного и системного вариантов ЮИА.

Так, в обзоре А. Klein, G. Horneff [194], посвященного долгосрочной эффективности лечения полиартикулярного ЮИА, обобщены данные результатов клинических исследований ГИБП и данных национальных регистров по применению ГИБП у больных ЮИА. Полученные авторами результаты свидетельствуют о длительной эффективности и высокой приверженности пациентов к данному виду лечения, его хорошей переносимости. Терапия ингибиторами ФНО- α или Тоцилизумабом была связана с быстрым ответом на лечение, в то время как эффект применения Абатацепта проявлялся с задержкой и усиливался на фоне длительного применения препарата. Авторами подчеркивается

высокая приверженность к терапии всех ГИБП, кроме Инфликсимаба, переносимость которого, по-видимому, ограничена из-за более высокого риска инфекций, а также достаточно частых случаев вторичной неэффективности (обострение суставного синдрома и/или увеита), связанных с выработкой нейтрализующих антител. Данные об эффективности ГИБП с точки зрения частоты достижения критериев American College of Rheumatology (ACR), приводимые авторами, представлены в Таблице 6.10.

Таблица 6.10 – Частота достижения ответа критериям ACR30 и ACR90 у больных с полиартикулярным вариантом ЮИА после 1 года терапии [194]

Препарат	Число пациентов в КИ	Частота достижения ответа ACR 30	Частота достижения ответа ACR 90
Этанерцепт	69	80%	38%
Адалимумаб	86	57%	30%
Абатацепт	190	82%	40%
Тоцилизумаб	188	74%	45%

Клиническая эффективность ГИБП в терапии разных вариантов ЮИА также была изучена в ходе систематического обзора литературных данных R. Davies, D. Gaupor [154], включавшего анализ 7663 публикаций, 25 из которых, объединяющие данные 4000 пациентов в возрасте от 3 до 13 лет, соответствовали критериям включения в обзор. В рамках обзора были представлены некоторые доказательства разной эффективности ГИБП в зависимости от варианта ЮИА, в то время как сравнение эффективности препаратов внутри структуры ЮИА очень ограничено, так как в рамках их клинических исследований существовали различия в методологии, а прямые сравнения препаратов не проводились. Было показано, что у детей с распространенным олигоартикулярным ЮИА на фоне терапии этанерцептом достигается наивысшая вероятность неактивного заболевания в сравнении с другими вариантами ЮИА, также зависящими от наличия ревматоидного фактора. В исследовании абатацепта различий в эффективности при разных вариантах ЮИА не наблюдалось. Также было отмечено, что у пациентов, страдающих системной формой заболевания, после 12 недель терапии, ЮИА

может быть менее чувствителен к терапии этанерцептом в сравнении с тоцилизумабом (ACR30 58–78% vs 85%), однако долгосрочные данные позволяют предположить сопоставимость клинического эффекта после 12 мес. лечения (ACR30 83–100% vs 87–97%). Сводные данные по исследованию представлены в Таблице 6.11. В связи с тем, что дизайн исследований различался, не по всем контрольным точкам имеются данные по достижению критериев ACR на тот или иной срок.

Таблица 6.11 – Частота достижения ответа критериям ACR30 и ACR70 у больных системным вариантом ЮИА [154]

Препарат	Число пациентов	Частота достижения ответа ACR 30			Частота достижения ответа ACR 70		
		4 нед.	12–16 нед.	2 года	4 нед.	12–16 нед.	2 года
Канакинумаб	43	84%	-	-	61%	-	-
Этанерцепт	50	-	78%	78%	-	20%	47%
Адалимумаб	50	-	-	78%	-	-	47%
Абатацепт	37	-	65%	-	-	-	-
Тоцилизумаб	112	-	85%	-	-	37%	-

Также были обнаружены данные мета-анализа клинических исследований по оценке применения ГИБП в лечении ЮИА M.H. Otten et al. [155], включающие одиннадцать рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), по применению ГИБП в лечении полиартрикулярного (адалимумаб, абатацепт и этанерцепт) и системного (тоцилизумаб, анакинра и канакинумаб) вариантов ЮИА. По результатам непрямого сравнения авторами сделано предположение, что среди препаратов, используемых в терапии полиартрикулярного ЮИА, этанерцепт может быть наиболее эффективным ингибитором ФНО- α . Однако в отсутствие перекрестных исследований авторы делают выводы, что на основании имеющихся РКИ, значимо различающихся между собой, на сегодня нет достоверных сведений, позволяющих сделать заключение о преимуществе одного из ГИБП в лечении полиартрикулярного ЮИА. В свою очередь, в лечении системной формы ЮИА канакинумаб превосходил по эффективности тоцилизумаб. Схожие выводы о возможном превосходстве канакинумаба над терапией тоцилизумабом по частоте

достижения критериев ACR30 были получены в работе G.G.Song, Y.H. Lee [256], продемонстрировавшего мета-анализ пяти РКИ, объединивших данные 286 пациентов с системным вариантом ЮИА.

Учитывая клинические данные о высокой эффективности упомянутых схем лечения, становится актуальным вопрос установления экономических затрат на их применение в группах пациентов, различающихся как по возрасту, так и по варианту ЮИА.

Анализ стоимости терапии ГИБП в текущей клинической практике 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 взят из московского регистра детей с ревматическими заболеваниями и 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, при полиартрикулярном ЮИА в рамках реестра применяются препараты абатацепт, адалимумаб, голимумаб, тоцилизумаб, этанерцепт; при системной форме ЮИА – адалимумаб, канакинумаб, тоцилизумаб, этанерцепт (применение предусмотрено действующими клиническими рекомендациями). Результаты анализа стоимости годового курса лечения, учитывающие также дозировки, применяемые в реальной клинической практике, представлены в Таблицах 6.12 и 6.13.

Таблица 6.12 – 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	>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 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 6.13 – 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

Как видно из данных, представленных в Таблице 6.12, наименьшие расходы на годовой курс терапии полиартрикулярного варианта ЮИА отмечены в группе пациентов в возрасте до 6 лет, получавших ГИБП тоцилизумаб (Актемра) и этанерцепт (Энбрел), требовавшие 237 990 руб. и 238 024 руб., аналогичные результаты получены в возрастной группе от 6 до 11 лет – минимальная стоимость 273 260 руб. за годовой курс этанерцепта и 333 186 руб. – тоцилизумаба. В группе от 12 до 17 лет наименьшие расходы были у пациентов, получавших терапию препаратами этанерцепт (Энбрел) и адалимумаб (Хумира) и стоимость годового курса составила 546 521 руб. и 564 321 руб. соответственно.

Аналогичные результаты с точки зрения курсовой стоимости лечения получены для схем лечения системного варианта ЮИА (Таблица 6.13) – 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. Напротив, применение ГИБП канакинумаб было связано со значительными затратами.

Таким образом, с точки зрения анализа минимизации затрат, предполагающего отсутствие значимых различий в эффективности ГИБП, наиболее экономичные альтернативы могут рассматриваться как наиболее предпочтительные схемы лечения больных ЮИА, учитывая при этом действующие показания к применению лекарственных препаратов. Однако в настоящее время ингибиторы ФНО- α при системной форме могут использоваться только в случае купирования системных проявлений и сохраняющегося активного суставного синдрома [78].

6.7. Совершенствование оказания медицинской помощи детям с ревматическими заболеваниями

На основании проведенного мониторинга заболеваемости, инвалидности, особенностей организации медицинской помощи, а также анализа течения и терапии ревматических болезней у детей выявлен ряд проблем, требующих решения.

Анализ профильной нормативной правовой базы позволяет высказать предположение о том, что рассмотренные проблемы и коллизии по льготному лекарственному обеспечению пациентов с ревматическими заболеваниями можно разрешить, пересмотрев Постановление Правительства Российской Федерации от 30.07.1994 г. № 890 «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения». При пересмотре этого Постановления необходимо скорректировать льготу: «Ревматизм, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, болезнь Бехтерева». Учитывая устаревшую терминологию, а также неполный охват ведущих ревматических заболеваний 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 в данный перечень генно-инженерные биологические препараты, назначение которых предусмотрено стандартами оказания медицинской помощи детям с соответствующей патологией. Пересмотр Постановления является глобальной задачей. Предполагаем, что корректировка требуется большинству льгот. Учитывая это, в отсутствие возможности пересмотра Постановления каждому региону будет целесообразно пересмотреть

соответствующие региональные постановления и внести в них рекомендуемые правки. Стоит отметить, что после публикации статьи «Нормативно-правовая база, регулирующая оказание медицинской помощи детям с ревматическими заболеваниями в Российской Федерации» (Севостьянов В.К., Разумов Ю.Ю., Петрова И.А., Какорина Е.П. и др., 2020) в 2021 г. Правительством г. Москвы издано Распоряжение № 540-РП от 03 августа 2021 г. «О внесении изменений в распоряжение Правительства Москвы от 10 августа 2005 г. № 1506-РП», включающее в перечень льготного лекарственного обеспечения группе по льготе «Ревматизм, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, болезнь Бехтерева» иммунодепрессанты, что дало возможность обеспечивать нуждающихся пациентов генно-инженерными биологическими препаратами без установления инвалидности. Данный опыт, при соответствующей подготовке, можно экстраполировать и на другие регионы. Предложенные мероприятия позволят обеспечивать большую часть пациентов с ревматическими заболеваниями за счет средств региональных бюджетов, что позволит инициировать терапию, в том числе генно-инженерную, не дожидаясь формирования у пациентов стойких нарушений статодинамических функций, и соответственно позволит снизить число инвалидов как на региональном, так и на федеральном уровне по классу «Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани».

Внедрение в повседневную клиническую практику ГИБП в корне изменило течение многих ревматологических заболеваний. Использование ГИБП позволило не только снизить активность болезни и уменьшить процесс суставной деструкции, но и добиться стойкой ремиссии заболевания, что способствовало максимальной социализации пациентов и улучшению качества жизни. В результате проведенного клинико-экономического анализа было установлено, что препараты этанерцепт и тоцилизумаб имеют сопоставимые клинико-экономические показатели, превосходя альтернативные схемы лечения, позволяя сократить расходы системы здравоохранения и достигать ответа критериям эффективности лечения как при полиартрикулярном, так и системном вариантах ЮИА. Стоит отметить, что использование этанерцепта при системном варианте ЮИА допустимо только в

случае полного купирования системных проявлений заболевания и сохраняющегося суставного синдрома.

Результаты проведенного клинико-экономического анализа необходимо учитывать с целью оптимизации финансовых затрат на проведение генно-инженерной биологической терапии пациентам с ЮИА в разных возрастных группах. Это позволит повысить доступность данного вида высокочрезвычайно затратной терапии, снизить уровень инвалидизации пациентов и в отдаленной перспективе сохранить их трудоспособность. С точки зрения анализа минимизации затрат, предполагающего отсутствие значимых различий в эффективности ГИБП, наиболее экономичные альтернативы могут рассматриваться как наиболее предпочтительные схемы лечения больных ЮИА, учитывая при этом действующие показания к применению лекарственных препаратов.

Анализ динамики заболеваемости юношеским артритом и системными поражениями соединительной ткани позволил установить тенденции к росту заболеваемости юношеским артритом и системными поражениями соединительной ткани, что стоит учитывать при планировании объемов медицинской помощи детям по профилю «ревматология». Одной из ведущих выявленных проблем явился аномально высокий уровень общей и первичной заболеваемости СПСТ в Ивановской области, что влияет на заболеваемость по Российской Федерации и Центральному федеральному округу в целом. В связи с этим необходимо инициировать ряд образовательных мероприятий, посвященных вопросам диагностики и статистического учета ревматических заболеваний у детей. Основным принципом статистического учета должно послужить четкое разграничение полномочий по верификации диагноза, когда врач первичного звена может лишь заподозрить дебют ревматического заболевания и затем направить пациента на консультацию ревматолога или на стационарное обследование в ревматологическое отделение или отделение, имеющее профильные ревматологические койки, где в ходе исхода госпитализации при верификации диагноза будет оформляться статистический талон с указанием впервые выявленного хронического заболевания.

Проблема с гипердиагностикой заболеваний из группы СПСТ будет решена с внедрением учета в соответствии с классификатором Международной классификации болезней 11 пересмотра, в которой ревматические заболевания выделены из группы заболеваний костно-мышечной системы и отнесены в группу заболеваний с нарушением иммунной системы.

Ведущую роль в организации оказания специализированной медицинской помощи детям с ревматическими заболеваниями в регионах занимает главный внештатный детский специалист-ревматолог. При проведении анкетирования выявлено, что знакомы с Положением о деятельности ГВС в регионе лишь 44% главных специалистов. При изучении региональных Положений о деятельности главного внештатного специалиста отмечено отсутствие единого подхода к определению функционала ГВС. В связи с этим в ходе проведения исследования разработано типовое Положение о деятельности главного внештатного детского специалиста-ревматолога (Приложение X), которое позволит унифицировать требования к деятельности ГВС в регионах.

Учитывая данные аудита амбулаторного приема врача-ревматолога, а также анализ сроков верификации ревматических заболеваний, долю ошибочных диагнозов, которые устанавливались пациентам, можно предположить, что среди врачей первичного звена отмечается недостаточная информированность, а в худшем случае – недостаточность знаний о группе ревматических заболеваний, об имеющихся схемах маршрутизации и алгоритме предварительного амбулаторного обследования. 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. Не стоит забывать, что ранняя диагностика и своевременное назначение противоревматической терапии достоверно увеличивает шансы на более благоприятный исход болезни. Целью проведения противоревматической терапии является достижение полной ремиссии заболевания.

Несоответствие или недостаточность имеющихся знаний у врачей-педиатров и врачей-специалистов, недостаточный объем предварительного обследования, с одной стороны, и повышенная настороженность относительно возможного ревматического заболевания, с другой, приводят к тому, что снижается качество амбулаторной диагностики, появляется явное несоответствие между направляющими диагнозами и реальной клинической картиной у пациента.

В ходе данного исследования разработан перечень показаний для направления на консультацию детского специалиста-ревматолога (Приложение Ц), а также алгоритм первичной диагностики перед консультацией детского специалиста-ревматолога (Приложение Ш).

С учетом того, что в большинстве регионов имеется ограниченное количество профильных ревматологических коек, а в ряде регионов отсутствуют данные койки, предлагаем включить в Приказ Министерства здравоохранения РФ от 12 ноября 2012 г. N 900н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю "ревматология"» рекомендуемый норматив коечного фонда на 100 тыс. детей. С целью обоснованного направления пациентов на госпитализацию в ревматологическое отделение либо на ревматологические койки в непрофильном отделении разработан перечень показаний для госпитализации (Приложение Щ). Внедрение данного перечня в 2019 г. в г. Москве позволило снизить число необоснованных направлений на госпитализацию в ревматологическое отделение ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» к 2021 г. на 5,9% (Таблица 6.14).

Таблица 6.14 – Число пациентов, направленных на госпитализацию в ревматологическое отделение ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» в период с 2019 по 2021 г.

Категория	Год		
	2019	2020	2021
Всего направлено пациентов на госпитализацию, n	3653	3495	4057
Число пациентов с подтвержденным ревматическим заболеванием в ходе госпитализации, n (%)	3042 (83,3%)	3108 (88,9%)	3617 (89,2%)
Число пациентов с неподтвержденным ревматическим заболеванием в ходе госпитализации, n (%)	611 (16,7%)	387 (11,1%)	440 (10,8%)

Основной задачей ведения ребенка с ревматическим заболеванием является достижение стойкой ремиссии или неактивной стадии болезни. Этого можно добиться благодаря слаженной работе врача-педиатра участкового, врача-ревматолога на амбулаторном и стационарном этапах совместно с пациентом [92]. В ходе исследования разработан алгоритм диспансерного наблюдения за детьми с ревматическими заболеваниями (Приложение Э) и выделены три основные группы диспансерного наблюдения (ДН) пациентов:

1. Группа диспансерного наблюдения № 1, включающая пациентов с ревматическими заболеваниями, получающими генно-инженерную, иммуносупрессивную или кортикостероидную терапию.
2. Группа диспансерного наблюдения № 2, включающая пациентов с ревматическими заболеваниями, находящимися в состоянии медикаментозной ремиссии (за исключением пациентов, получающих генно-инженерную терапию).
3. Группа диспансерного наблюдения № 3, включающая пациентов с ревматическими заболеваниями, находящимися в состоянии безмедикаментозной ремиссии.

Основной задачей динамического наблюдения является регулярная оценка эффективности и безопасности проводимой терапии. Так, в алгоритм диспансерного наблюдения включены следующие мероприятия: исследование общего анализа крови и мочи, биохимического анализа крови (АЛТ, АСТ, ЩФ, мочевины, креатинина), иммунологии (СРБ, РФ); мероприятия, направленные на контроль туберкулезной инфекции (реакция Манту/Диаскинтест, КТ ОГК/Рентгенография ОГК), офтальмологический контроль, наблюдение ревматолога. Также предложены мероприятия, направленные на санацию очагов хронической инфекции, санаторно-курортное и стационарное лечение.

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.

6.8. Заключение по Главе 6

В ходе анализа выявлены недостатки в нормативно-правовой базе, регулирующей льготное лекарственное обеспечение пациентов с ревматическими заболеваниями. Результаты проведенного анализа могут служить обоснованием внесения изменений и дополнений в действующие нормативно-правовые акты и разработки новых нормативных документов.

Выявлено, что обеспеченность врачами-педиатрами участковыми в период с 2012 по 2021 г. в Российской Федерации и ЦФО ниже рекомендуемого норматива (12,5 на 10 тыс. детей). Установлен отрицательный тренд показателей доступности первичной специализированной медицинской помощи (число консультаций детского специалиста-ревматолога на 100 тыс. детей). Большой проблемой является полное отсутствие профильных ревматологических коек для оказания медицинской помощи в ряде регионов ЦФО. Выявленные проблемы могут негативно влиять на первичную и специализированную диагностику ревматических заболеваний у детей, своевременность инициации необходимой терапии, а также последующее динамическое наблюдение. Учитывая возможности современной ревматологии, когда основной целью ведения пациента является достижение низкой активности или стойкой клинико-лабораторной ремиссии, большую роль играет ранняя диагностика заболевания и раннее начало противоревматической терапии. Данную задачу можно решить с помощью унифицированного алгоритма обследования пациента при подозрении на ревматическое заболевание, а также алгоритма маршрутизации пациента от педиатра до ревматолога. Использование единого перечня показаний для консультации ревматолога позволит снизить число необоснованных направлений на консультацию. Стоит помнить, что врач-ревматолог осуществляет не только прием первичных пациентов, но также ведет динамическое наблюдение пациента. Унифицированный план диспансерного наблюдения позволит более качественно осуществлять диспансерное наблюдение, основной целью которого является контроль эффективности и безопасности проводимой терапии.

Результаты анкетирования главных внештатных детских специалистов ревматологов ЦФО свидетельствуют о недостаточном уровне знакомства данных специалистов с положением о деятельности ГВС в регионе. При изучении содержания Положения в разных регионах был сделан вывод об отсутствии единых критериев, определяющих функционал ГВС. Внедрение унифицированного Положения о главном внештатном детском специалисте-ревматологе позволит оптимизировать деятельность ревматологической службы каждого региона, увеличит ответственность ГВС в курируемом направлении.

Учитывая данные аудита амбулаторного приема врача-ревматолога, можно предположить, что среди врачей первичного звена отмечается недостаточная информированность о группе ревматических заболеваний. Результаты проведенного аудита свидетельствуют о необходимости разработки единого алгоритма диагностики перед консультацией ревматолога, а также перечня показаний для консультации врача-ревматолога.

Проведенный клинико-экономический анализ применения генно-инженерных биологических препаратов при лечении полиартикулярного и системного вариантов ЮИА показал разную стоимость годового курса лечения одним и тем же препаратом в зависимости от возраста. Данные проведенного клинико-экономического анализа позволят повысить доступность генно-инженерной биологической терапии, особенно в регионах с ограниченным финансированием системы здравоохранения.

ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По итогам выполненного исследования проведено обсуждение полученных результатов с данными, имеющимися в отечественной и зарубежной литературе.

7.1. Сравнение результатов исследования по ювенильному идиопатическому артриту с данными литературы

При сравнении полученных данных по первичной заболеваемости юношеским артритом в Российской Федерации с иными странами можно отметить, что Россия относится к странам с высоким уровнем заболеваемости, схожие показатели отмечаются в Германии и Канаде (Рисунок 7.1). Стоит отметить, что здесь и далее для сравнения берется медианный уровень заболеваемости по Российской Федерации за период с 2010 по 2021 год.

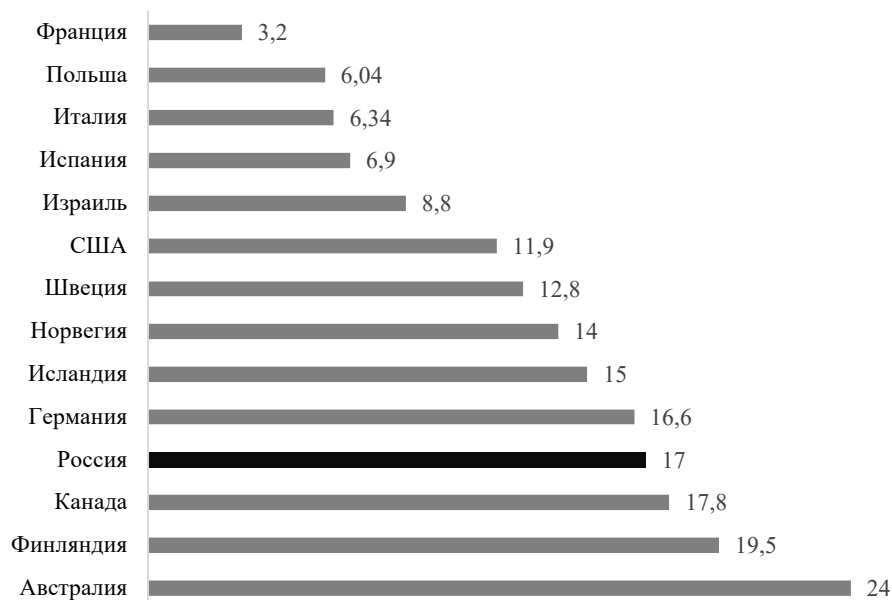


Рисунок 7.1 – Уровень первичной заболеваемости юношеским артритом на 100 тыс. детей

Как видно из Рисунка 7.1, наименьший уровень первичной заболеваемости отмечается во Франции – 3,2, наиболее высокий в Австралии – 24.

Уровень распространенности юношеским артритом по Российской Федерации можно отнести к странам со средним показателем, близкий уровень отмечается в Бангладеш и Испании (Рисунок 7.2).

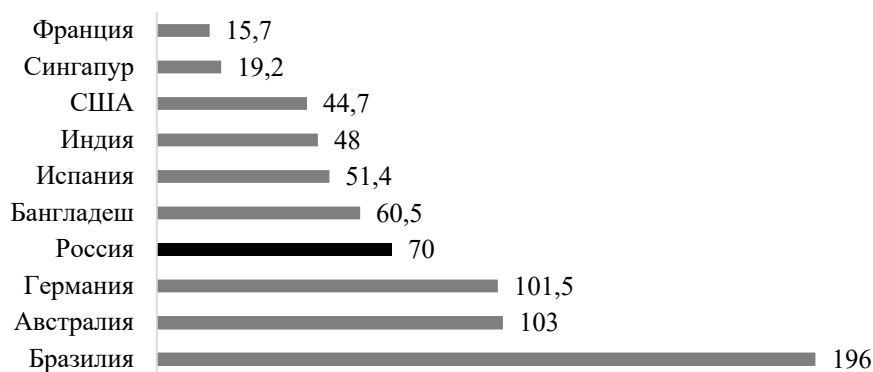


Рисунок 7.2 – Уровень распространенности юношеского артрита на 100 тыс. детей

Как видно из Рисунка 7.2, наименьший уровень отмечается также во Франции – 15,7, наиболее высокий в Австралии – 103 и Бразилии – 196 на 100 тыс. детей.

В исследование включено 1220 пациентов с ЮИА, из них 437 (35,8%) пациентов – мужского пола и 783 (64,2%) – женского. Медиана возраста дебюта заболевания по всей выборке составила 4 года (Q_1 – Q_3 : 2–9). Полученные данные корреспондируют с российскими и зарубежными регистрами. Так, по данным многоцентрового регистра союза педиатров России (СПР), включающего 3210 пациентов, из них 39,2% мальчиков и 60,8% девочек, средний возраст начала заболевания составил также 4 года.

Проведено сравнение данных по структуре ЮИА с отечественными и зарубежными регистрами. По данным нашего исследования, в структуре ЮИА преобладали пациенты с олигоартикулярным вариантом ЮИА – 52,4%, что корреспондирует с данными регистра по Республике Башкортостан (РБ), где в структуре ЮИА также большая часть приходится на олигоартикулярный вариант – 40,6% случаев. В то же время стоит отметить, что доля олигоартикулярного варианта на 18,9% ниже по регистру СПР, на 22% ниже данных немецкого регистра детей, получающих биологическую терапию *Biologics in Paediatric Rheumatology*

(BIKER), и на 31,4% ниже данных объединенного регистра США и Канады Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) (Таблица 7.1) [106].

Таблица 7.1 – Структура ЮИА по данным отечественных и зарубежных регистров (%)

Вариант ЮИА	Московский регистр	Регистр СПР	Регистр РБ	Регистр CARRA	Регистр BIKER
Олигоартикулярный	52,4	33,5	40,6	21	30,4
Полиартикулярный РФ (-)	32,1	37,4	29,3	43	29,8
Системный	9,7	21,7	9,9	13	6,8
Недифференцированный	0	1,1	12,4	1	3,2
Энтезитный	3,8	2,6	5,4	9	16,4
Псориатический	0,9	0,4	0,7	5	7,4
Полиартикулярный РФ (+)	1,1	3,2	1,6	8	6

Доля полиартикулярного серонегативного по РФ варианта ЮИА по данным нашего исследования составила 32,1%, что корреспондирует с данными регистра по Республике Башкортостан – 29,3%, данными немецкого регистра BIKER – 29,8% и данными многоцентрового регистра союза педиатров России, в котором на этот вариант ЮИА приходится 37,4% случаев. По данным регистра CARRA, на полиартикулярный серонегативный по РФ вариант приходится 43% случаев, что на 10,9% больше по сравнению с данными нашего исследования.

На системный вариант ЮИА, по нашим данным, приходится 9,7%, что корреспондирует с данными по Республике Башкортостан – 9,9%, данными регистра BIKER – 6,8%, данными регистра CARRA – 13% случаев. В регистре СПР на этот вариант приходится 21,7%, что, вероятно, связано с первоначальным включением в данный регистр преимущественно пациентов с системным вариантом ЮИА.

На долю энтезитного варианта ЮИА по нашим данным приходится 3,8%, что корреспондирует с данными многоцентрового регистра союза педиатров России, в котором на этот вариант ЮИА приходится 2,6% и данными по Республике Башкортостан – 5,4% случаев. В зарубежных регистрах доля энтезитного варианта значительно выше. Так, по данным немецкого регистра BIKER, – 16,4%, а по

данным регистра CARRA – 9% случаев. Также отмечается несоответствие в структуре ЮИА по псориатическому варианту. По данным московского регистра, на его долю приходится 0,9%, что коррелирует с регистром по Республике Башкортостан – 0,7% и данными многоцентрового регистра союза педиатров России – 0,4% случаев. В то же время в зарубежных регистрах доля псориатического варианта значительно выше. По данным немецкого регистра BIKER 7,4%, данным регистра США и Канады CARRA – 5% случаев. Такое различие отечественных и зарубежных показателей по энтезитному и псориатическому вариантам может быть связано с возрастными ограничениями по генно-инженерной биологической терапии, где большинство препаратов разрешены с возраста 12 лет, хотя при иных вариантах ЮИА возраст, с которого разрешены те же препараты, равняется 2-м годам. Стоит предположить, что истинная доля псориатического и энтезитного вариантов ЮИА значительно выше, что требует ряда отдельных исследований, особенно с внедрением новых биологических препаратов для лечения этих вариантов с возраста 6 лет.

На долю полиартикулярного серопозитивного по ревматоидному фактору варианта, по нашим данным, приходится 1,1%, что коррелирует с данными проф. В.А. Малиевского по Республике Башкортостан – 1,6%. По данным регистра СПР этот показатель выше – 3,2% случаев. В зарубежных регистрах доля этого варианта значительно выше. Так, по данным немецкого регистра BIKER на него приходится 6%, а по данным регистра США и Канады CARRA – 8%. Такая низкая доля серопозитивного варианта в структуре ЮИА по Российской Федерации вероятно, может быть объяснена особенностями популяции.

Таким образом, структура ЮИА отличается в разных странах и регионах, что связано, вероятно, с разными географическими, климатическими, этническими особенностями. Учитывая неоднородность данных, не представляется возможным переносить полученные результаты на иные регионы.

Наиболее частое внесуставное проявление ювенильного идиопатического артрита – увеит, ассоциированный с ЮИА. В большинстве исследований частота развития ревматоидного увеита в среднем составляла 15% [23; 86; 107; 214]. По

результатам исследования, проведенного в США S.T. Angeles-Han et al., увеит статистически значимо чаще ($p < 0,05$) развивается у пациентов с ЮИА, диагностированным в раннем возрасте (от 2 до 8 лет), и у пациентов, страдающих олигоартикулярным вариантом заболевания [119; 131]. Результаты нашего исследования в целом коррелируют с российскими и зарубежными данными. Увеит, ассоциированный с ЮИА, зарегистрирован у 145 пациентов (11,9%). Наиболее часто увеит диагностировался у пациентов с олигоартикулярным (59,3% от всех случаев увеита) и полиартикулярным серонегативным по РФ (37,2% от всех случаев увеита) вариантами. Увеит в 1,7 раз чаще встречался у девочек.

По данным проведенного исследования, базисную противовоспалительную терапию получали 79,1% пациентов ($n=965$). В структуре БПВТ в 86,9% случаев использовался метотрексат, в 10,7% случаев – сульфасалазин, в 2,4% случаев – иные препараты. Сульфасалазин чаще назначался пациентам мужского пола – 18,5%, в то время как пациентам женского пола сульфасалазин назначался в 6,9% случаев, что связано с преимущественным назначением этого препарата при энтезитном варианте и значительным преобладанием данного варианта среди лиц мужского пола. По данным совместного регистра США и Канады CARRA, базисную противовоспалительную терапию получают 74% пациентов (2023 пациента из 2748), из них терапию метотрексатом – 95% пациентов, сульфасалазином – 11% пациентов, лефлуномидом – 5% пациентов. В 20% случаев отмечается комбинированная терапия метотрексата и сульфасалазина [118].

При анализе структуры ГИБТ было проведено сравнение полученных данных с иными регистрами. В нашем исследовании генно-инженерную биологическую терапию получали 43% ($n=525$) пациентов, что коррелирует с данными регистра CARRA, включающего 1192 пациента, где генно-инженерную биологическую терапию получают 50% пациентов. По данным шведского регистра, ГИБТ получают 64,6% пациентов, что на 21,6% чаще по сравнению с данными московского регистра. В регистры Pharmachild (95,8%) и BIKER (97,5%) в основном включаются пациенты, получающие генно-инженерную биологическую терапию (Таблица 7.2).

Таблица 7.2 – Структура ГИБТ ЮИА по данным проведенного исследования и зарубежных регистров

Генно-инженерный биологический препарат	Московский регистр (n=1120)	Pharmachild (n=8274)	BIKER (n=3990)	Регистр Швеции (n=3020)	CARRA (n=1192)
Этанерцепт	266 (50,7%)	3600 (45,4%)	2467 (63,0%)	726 (37,1%)	273 (45,8%)
Адалimumаб	121 (23%)	1778 (22,4%)	810 (20,8%)	657 (33,6%)	140 (23,5%)
Инфликсимаб	1 (0,2%)	705 (8,9%)	68 (1,8%)	189 (9,7%)	44 (7,4%)
Тоцилизумаб	91 (17,3%)	633 (8,0%)	281 (7,2%)	122 (6,3%)	59 (9,9%)
Абатацепт	18 (3,4%)	420 (5,3%)	101 (2,6%)	80 (4,1%)	17 (2,9%)
Анакинра	-	339 (4,3%)	50 (1,3%)	48 (2,5%)	24 (4%)
Голimumаб	14 (2,7%)	161 (2,0%)	63 (1,6%)	93 (4,8%)	7 (1,2%)
Канакинумаб	14 (2,7%)	145 (1,8%)	39 (1,0%)	7 (0,4%)	29 (4,8%)
Ритуксимаб	-	103 (1,3%)	4 (0,1%)	20 (1,0%)	3 (0,5%)
Цертолизумаб	-	33 (0,4%)	4 (0,1%)	8 (0,4%)	-
Другие ГИБП	-	14 (0,2%)	4 (0,1%)	2 (0,1%)	-
Всего на ГИБТ	525	7931	3891	1952	596
Доля (%) от всех пациентов в регистре	43%	95,8%	97,5%	64,6%	50%

Примечание: Московский регистр – Московский регистр детей с ревматическими заболеваниями; Pharmachild – регистр детской ревматологической ассоциации PRINTO; BIKER – немецкий ревматологический регистр детей, получающих биологические препараты; Регистр CARRA – объединенный регистр пациентов с ЮИА США и Канады

По данным московского регистра, в структуре генно-инженерных биологических препаратов у детей преобладали ингибиторы ФНО- α – 76,6% (этанерцепт – 50,7%, адалимумаб – 23%, голимумаб – 2,7%, инфликсимаб – 0,2%), что коррелирует с зарубежными данными. Так, по данным регистра CARRA, в структуре ГИБТ также преобладают ингибиторы ФНО- α – 77,9%, из них этанерцепт – 45,8%, адалимумаб – 23,5%, инфликсимаб – 7,4%, голимумаб – 1,2% [113]. В немецкий регистр BIKER включено 3990 пациентов, в структуре ГИБТ также преобладают ингибиторы ФНО- α – 87,6%, большинство пациентов получают терапию этанерцептом – 63,4% [244]. По данным регистра Pharmachild, на ингибиторы ФНО- α приходится 78,7%, в структуре ГИБТ первое место занимает этанерцепт – 45,4% [222]. По данным шведского регистра, на ингибиторы ФНО- α приходится 85,2%, в структуре ГИБТ этанерцепт и адалимумаб назначаются почти с одинаковой частотой – 37,1% и 33,6% соответственно [222].

Тоцилизумаб, по данным нашего регистра, получали 17,3% пациентов, что значительно превышает долю этого препарата в структуре зарубежных регистров. Так, по данным регистра CARRA, на тоцилизумаб приходится 9,9% [113], по данным иных регистров, тоцилизумаб назначался реже (6,3–8,0%). Вероятно, это связано с широким и длительным применением препарата анакинры при системном варианте ЮИА в странах Запада.

Абатацепт, являющийся блокатором Ко-стимуляции Т-лимфоцитов, по нашим данным, получают 3,4% пациентов, что в целом коррелирует с данными международных регистров.

Отмечается более высокая доля использования ингибиторов IL-1 (канакинумаб, анакинры) по данным регистра CARRA – 8,8% и регистра Pharmachild – 6,1%. По нашим данным, канакинумаб получают 2,7% пациентов, случаи применения анакинры отсутствуют, так как данный препарат только в 2021 г. получил регистрацию на территории Российской Федерации.

Голимумаб, по данным московского регистра, получали 2,7% пациентов с ЮИА, что на 1,5% чаще по сравнению с данными регистра CARRA (1,2%), но на 2,1% реже по сравнению с данными шведского регистра (4,8%).

Таким образом, из проведенного анализа можно сделать вывод, что полученные в ходе исследования данные в целом корреспондируют с общемировой практикой использования ГИБТ, нам не удалось найти результаты российских исследований по этому вопросу. Частота назначения ГИБП в Москве 43%, что лишь на 7% меньше данных совместного США и Канады регистра CARRA, где ГИБТ получают 50% пациентов [113]. Также корреспондируют данные о преобладании в структуре ГИБТ препаратов из группы ингибиторов ФНО- α , где, в свою очередь, доминирует этанерцепт.

Вопрос выживаемости генно-инженерной биологической терапии у детей остается малоизученным в настоящее время. Нами предпринята попытка проанализировать причины отмены предыдущей линии терапии – 64 случая на 589 назначений, что составило 10,9%, и последующие «переключения» на иные ГИБП – 58 случаев.

Основными причинами отмены явились вторичная неэффективность (обострение суставного синдрома, обострение увеита, развитие синдрома активации макрофагов) – 57,8% всех случаев отмены терапии, первичная неэффективность – 12,5%, непереносимость терапии – 10,9%, а также развитие увеита *de novo* в 9,4% случаев. Полученные данные корреспондируют с исследованием, проведенным профессором Е.С. Жолобовой в 2018 году. Так, в сравниваемом исследовании основное место в структуре, послужившей причиной переключения, занимает вторичная неэффективность – 43% и низкая эффективность – 12% случаев. Первичная неэффективность отмечалась в 7% случаев. Присоединение/обострение увеита послужило причиной отмены в 14% случаев. Непереносимость терапии, послужившая причиной смены терапии, отмечалась в 10% случаев. В 14% случаев предыдущая линия терапии отменялась из-за недостаточной комплаентности по причине дефицита препарата в регионе по месту жительства. По данным московского регистра, подобных случаев не зарегистрировано.

В исследовании, проведенном в 2016 г. L. Kearsley-Fleet et al., также в структуре причин, послуживших основанием для переключения терапии, первое

место занимает неэффективность терапии (53%), непереносимость терапии отмечалась в 20% случаев [159].

Стоит отметить, что на 589 случаев назначений – ремиссия, послужившая причиной отмены препарата, зарегистрирована только в 4 случаях (0,7%), медиана временного интервала до достижения ремиссии составила 29,5 месяца.

Отмечается тенденция, что чаще пациенты переключались на адалимумаб (29,3%), а при отмене адалимумаба – на тоцилизумаб и голимумаб. В случае отмены тоцилизумаба доминирующее число пациентов было переключено на терапию канакинумабом. В сравниваемом исследовании от 2018 г. отмечены подобные тенденции. Так, в качестве ГИБП второй линии в 43,14% случаев назначался адалимумаб.

7.2. Сравнение результатов исследования по системной красной волчанке с данными литературы

Так как в Российской Федерации учет системной красной волчанки, системной склеродермии, юношеского дерматомиозита входит в группу «Системные поражения соединительной ткани», не представляется возможным сравнить заболеваемость полученных в ходе исследований показателей с иными странами, где заболеваемость учитывается отдельно.

В исследование включено 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). С целью изучения своевременности верификации СКВ изучен интервал между возникновением первых симптомов заболевания и верификацией диагноза, медиана которого составила 4 мес. (Q_1 – Q_3 : 1–9). Согласно исследованиям, изучающим особенности диагностики СКВ, задержка верификации волчанки варьирует от 1 мес. до 3,3 лет [120; 170]. Похожие результаты получены по данным крупного регистра RELESSER, включающего 353 детей, где срок постановки диагноза составил до 2-х лет [120]. Одной из основных причин задержки диагностики СКВ у детей является позднее обращение к детскому

ревматологу. Наличие отягощенности семейного анамнеза СКВ ассоциировалось со своевременной верификацией диагноза, тогда как начало у детей раннего возраста являлось фактором, задерживающим своевременную диагностику СКВ более чем на 1 год.

Распределение пациентов в соответствии с критериями диагностики системной красной волчанки SLICC, 2012 г., в целом сопоставимо с результатами международных исследований. Так, в 2018 г. в журнале *The Journal Of Pediatrics* опубликованы общие данные о частоте встречаемости симптомов при СКВ у детей. Часто СКВ у детей протекает с лихорадкой, суставным синдромом и поражением почек (более чем у половины больных) [170].

В 2016 г. в Португалии проанализированы данные 267 детей с СКВ из общенационального регистра *Reuma.pt*. Средняя продолжительность заболевания составила $11,9 \pm 9,3$ года. Среди симптомов чаще всего зарегистрировано поражение кожи (62%) и почек (58%), реже встречались неврологические (11%) и гематологические поражения (76%). Интересно, что, по данным испанских исследователей 2012 г., в северо-западной Испании наиболее частым клиническим проявлением у пациентов с СКВ был артрит (71,2%) [135].

В 2017 г. Испанским обществом ревматологов проведено исследование большой когорты по данным регистра волчанки RELESSER (Spanish Society of Rheumatology Lupus Registry) [120]. В исследование было включено 484 ребенка с СКВ. Средний возраст на момент постановки диагноза составил $16,6 \pm 6,3$ года [диапазон 13–18] ($p < 0,001$). Среди наиболее распространенных клинических проявлений у пациентов с СКВ отмечались: скуловая сыпь, фотосенсибилизация и язвы слизистых оболочек; артрит; нефрит (наиболее часто с гистологическим типом IV класса), плеврит; перикардит, судороги, лейкопения, лимфопения. Из всех оцениваемых иммунологических признаков наиболее распространенными были гипокомплементемия и повышенный уровень антител к ДНК (Рисунок 7.3).

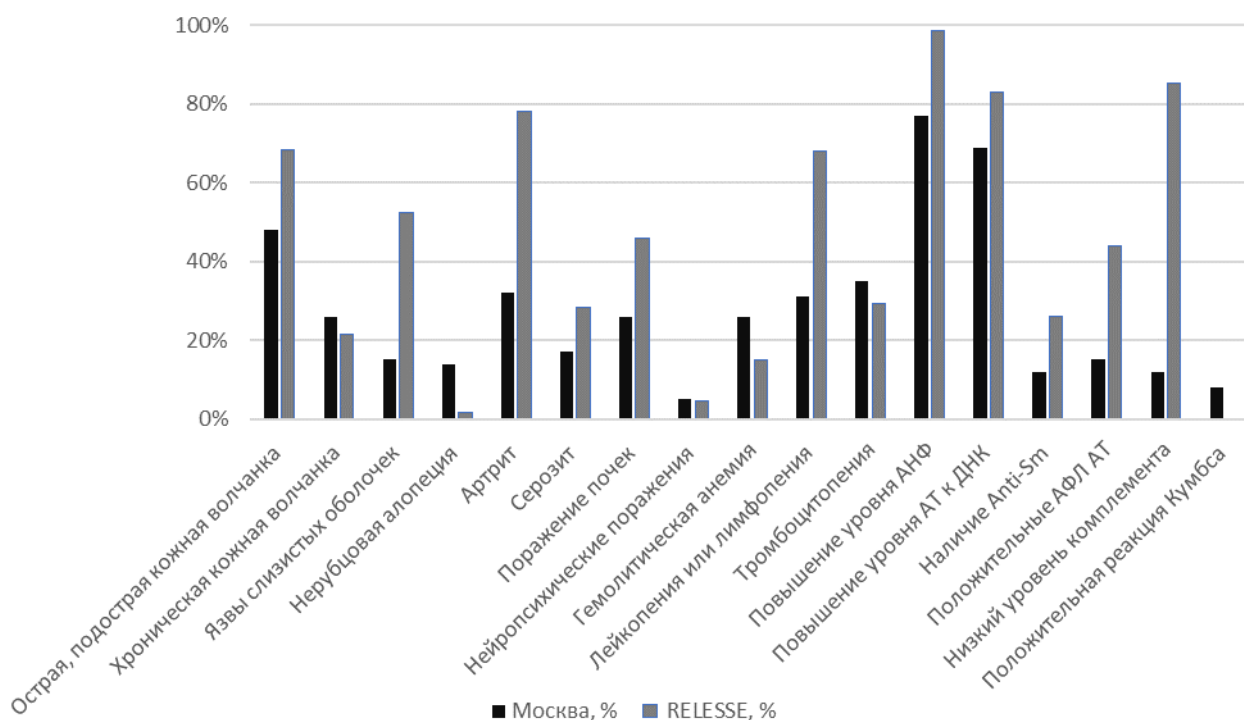


Рисунок 7.3 – Частота клинических проявлений системной красной волчанки по данным московского регистра и испанского реестра RELESSER

Как видно из Рисунка 7.3, данные московского и испанского регистров отличаются. В Испании на 20% чаще регистрировалась острая и подострая волчанка, в 3 раза чаще у пациентов отмечалось язвенное поражение слизистых, в 2 раза чаще встречался артрит и изменения показателей крови в виде лейкопении и лимфопении, в 5,5 раза чаще отмечалось снижение уровня комплемента.

Оценка активности заболевания проводилась по индексам SELENA-SLEDAI. У большинства пациентов активность заболевания была минимальной (40,0%) или отсутствовала (30,8%), что свидетельствует о хорошей эффективности проводимой терапии.

Результаты других исследований демонстрируют более высокий уровень активности СКВ. Так, в ретроспективном обзоре карт 62 пациентов с СКВ детской больницы Шнайдера (Нью-Йорк), в возрасте 5–20 лет средний балл SELENA SLEDAI составил вне обострения $6,3 \pm 3,5$, а при обострении $7,9 \pm 5,1$ балла [162].

Все пациенты с СКВ в нашем исследовании получали базисную противовоспалительную терапию, причем 87,5% (n=63) в виде комбинации двух и более препаратов, в 70,8% случаев использовалась комбинация

глюкокортикостероидов и гидроксихлорохина, среди них для 21 пациента дополнительно к данной комбинации назначался микофенолата мофетил. Монотерапию одним БПВП получали 12,5% (n=9) пациентов, из них 5 получали только глюкокортикостероиды и 4 пациента – только гидроксихлорохин

В упомянутом выше исследовании Испанского общества ревматологов RELESSER, включающем 484 ребенка с СКВ, данные по структуре терапии корреспондируют с данными, полученными в настоящем исследовании (Таблица 7.3).

Таблица 7.3 – Структура терапии системной красной волчанки по данным московского регистра (n=72) и испанского реестра RELESSER (n=484)

Препарат	Московский регистр, n (%)	RELESSER, n (%)
Глюкокортикоиды	68 (94,4%)	433 (93%)
Гидроксихлорохин	55 (76,4%)	382 (82,2%)
Микофенолата мофетил	32 (44,4%)	131 (29,3%)
Циклофосфамид	8 (11,1%)	167 (36,1%)
Метотрексат	-	63 (13,1%)
Азатиоприн	-	212 (46,1%)
Ритуксимаб	11 (15,2%)	47 (10,3%)
Белимумаб	4 (5,5%)	
Ингибиторы ФНО-α	-	9 (1,9%)
Абатацепт	-	1 (0,2%)

Как видно из Таблицы 7.3, частота назначения глюкокортикоидов одинакова по данным сравниваемых исследований; отмечается более частое использование гидроксихлорохина по данным испанского реестра. Однако выявлены отличия в терапии СКВ. Так, ММФ чаще назначался по данным московского регистра. В то же время по данным испанского реестра RELESSE циклофосфамид назначался почти в 3 раза чаще. По данным московского регистра отсутствовали пациенты, получающие метотрексат, азатиоприн, в то время как в реестре RELESSER на эти препараты приходится значительное число назначений.

При сравнении назначения ГИБТ видно, что по данным московского регистра отмечается более частое использование ритуксимаба (15,2% против 10,3%). Стоит отметить, что по данным реестра RELESSE зарегистрировано 9 (1,9%) пациентов,

получающих ингибиторы ФНО- α , и 1 пациент (0,2%), получающий абатацепт, в то время как в московском регистре отсутствовали пациенты, получающие данные препараты. Однако в московском регистре имеются пациенты, получающие белимумаб ($n=4$), в реестре сравнения пациентов на данном ГИБП не зарегистрировано.

7.3. Сравнение результатов исследования по системной склеродермии с данными литературы

В исследование включено 67 пациентов с ССД, из них 50 (74,6%) – женского пола, 17 (25,4%) – мужского. Медиана возраста дебюта заболевания составила 8 лет (Q_1 – Q_3 : 6–10). С целью изучения своевременности верификации ССД определена медиана временного интервала от дебюта заболевания до верификации диагноза, которая составила 6 мес. (Q_1 – Q_3 : 2–12).

В проведенном нами исследовании в клинической картине у всех пациентов присутствовала проксимальная склеродерма/индурация кожи, которая является основным критерием диагностики ССД. Из малых критериев 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).

Подобное исследование проведено Национальным институтом ревматологии и реабилитации Польши, результаты его опубликованы в 2021 г. в журнале *Reumatologia* [190]. В течение 16 лет осуществлялось наблюдение за 22 детьми с ССД в возрасте от 2 до 16 лет (в среднем 11,09 лет), из них 68,2% девочек и 31,8% мальчиков. Давность заболевания колебалась от 1 до 10 лет (в среднем 4,09 года). Дебют заболевания у детей развился в период с 1-го по 12-й год жизни (в среднем в возрасте 6,8 лет), что незначительно меньше полученных нами данных (8 лет). Все дети, как и в настоящем исследовании, соответствовали критериям

классификации юношеской склеродермии, 2007 г., также у всех наблюдаемых выявлен основной критерий ССД – склеродерма/индурация кожи. Авторы польского исследования отмечают, что от первых проявлений заболевания до постановки диагноза проходило в среднем 11–13 месяцев, а в 20% случаев – более 2-х лет. В 70% случаев при первичном обращении к врачам выставлялся ошибочный диагноз, из которых чаще всего преобладал атопический дерматит (44% случаев неверной диагностики).

В Северной Америке проведено проспективное исследование многоцентровой когорты по изучению клинических проявлений ювенильного системного склероза по данным регистра CARRA. В исследование включено 64 пациента с ССД в период с 2010 по 2013 г., 84% составили девочки. Возраст начала заболевания в среднем составил 10,3 (6,3–13,1) лет, что больше по сравнению с результатами нашего исследования. В среднем срок постановки диагноза составлял 9 мес., что на 3 мес. дольше данных московского регистра. В 23% случаев задержка диагностики составляла 2 года и более. Наиболее распространенными органами поражения, на момент включения в реестр CARRA, были дерматологические (93%) и сосудистые (92%). Причем наиболее частым симптомом был феномен Рейно. Выявлена примерно одинаковая частота поражения легких, желудочно-кишечного тракта и опорно-двигательного аппарата (34–46%), контрактуры отмечены у 34% детей. Данные об аутоантителах были получены у 98,4% пациентов (n=63), что значительно чаще по сравнению с данными московского регистра (68,7%). Положительные антинуклеарные антитела (АНФ) выявлены у 84%, анти-Scl70 (анти-топоизомераза I) – у 46% и антицентромерные антитела (ACA) – у 6 из 40 пациентов. Из 15 пациентов, протестированных на наличие антител к PM-SCL, лишь 3 пациента оказались положительными [173].

Проведено сопоставление данных московского регистра и регистра CARRA по структуре противоревматической терапии ССД с данными (Таблица 7.4).

Таблица 7.4 – Структура противоревматической терапии системной склеродермии по данным московского регистра и регистра CARRA

Базисный препарат	Московский регистр, n (%)	Регистр CARRA, n (%)
Метотрексат	44 (65,7)	27 (42)
Глюкокортикоиды	30 (44,7)	34 (53)
Микофенолата мофетил	19 (28,3)	4 (6)
Циклофосфамид	2 (3,1)	4 (6)
Гидроксихлорохин	1 (1,5)	4 (6)

Как видно из Таблицы 7.4, метотрексат используется, по данным московского регистра, в 1,5 раза чаще, микофенолата мофетил – в 4,7 раза чаще. В то же время, по данным регистра CARRA, в 1,2 раза чаще используются глюкокортикостероидные препараты, в 2 раза чаще – циклофосфамид и в 4 раза чаще – гидроксихлорохин. Небольшие выборки для сравнения ограничивают выводы о сравнении частоты назначения противоревматических препаратов.

По данным регистра CARRA, описаны два случая биологической терапии этанерцептом и абатацептом у 1-го пациента. По данным московского регистра, ГИБТ получали 4 пациента, из них 3 – препаратом абатацепт, 1 ребенок – препаратом тоцилизумаб.

7.4. Сравнение результатов исследования по юношескому дерматомиозиту с данными литературы

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 (Q_1 – Q_3 : 6–10). Медиана временного интервала от дебюта заболевания до верификации диагноза составила 2 мес. (Q_1 – Q_3 : 1–4), лишь в 15,4% случаев ($n=4$) срок верификации составил более 6 месяцев. По данным регистра CARRA, в который включено 668 пациентов с ЮДМ (описание проводилось по 494 пациентам, подходящим под критерии включения) в период с 2010 по 2015 г., средний возраст дебюта заболевания составил 5 лет (Q_1 – Q_3 : 3–9), что на 2 года меньше данных московского регистра. В исследовании преобладали лица женского пола (72,0%). Медиана времени верификации диагноза составила 3,1 мес., что

корреспондирует с данными нашего исследования. Отмечено, что в 37,2% случаев длительность верификации диагноза занимала от 3 до 12 мес., а в 14,6% случаев – более 12 месяцев. Авторами отмечено, что факторами, влияющими на задержку диагностики, явились младший возраст и мужской пол [115]. По данным нашего исследования не удалось выявить значимых различий ($p=0,755$) по длительности верификации диагноза у лиц мужского и женского пола.

При анализе клинической картины в дебюте заболевания, по данным московского регистра, основными проявлениями являются кожный синдром, который был в наличии у всех пациентов, в 57,7% случаев – в виде гелиотропной сыпи, в 53,8% случаев – в виде симптома Готтрона, а также в их комбинации – у 1-го пациента. Миопатический синдром также отмечен у всех пациентов, включенных в исследование. Проксимальная мышечная слабость в конечностях наблюдалась у доминирующего числа больных (84,6%), поражение дыхательной и глотательной мускулатуры отмечалось лишь у 30,8% детей, в 15,4% случаев отмечалось комбинированное поражение скелетной и гладкой мускулатуры. Поражение суставов отмечено у 26,9% пациентов, системные признаки воспаления в виде повышения температура тела свыше 37°C изолированно или в комбинации с повышением уровня СРБ, СОЭ отмечались у 61,5% пациентов. Полученные результаты сопоставимы с исследованием, проведенным в США (Чикаго), включающим 79 пациентов с ЮДМ. В исследовании сравнения кожный синдром, проксимальная мышечная слабость отмечались у всех пациентов, миалгии – в 73% случаев, лихорадка – в 65% случаев, артрит – в 35% случаев [186].

Базисную противовоспалительную терапию, по данным московского регистра, получали все пациенты ($n=26$), в 88,5% случаев использовалась комбинация двух и более препаратов. В доминирующем большинстве случаев использовалась комбинация метотрексата в сочетании с глюкокортикостероидами – 84,6% ($n=22$). Терапию одним препаратом получали 11,5% пациентов ($n=3$), из них 2 пациента получали ГКС, а 1 пациент – метотрексат. По данным исследования, включающее 39 пациентов с ЮДМ, включенных в регистр CARRA в период с 2011 г. по 2015 г., все пациенты получали комбинированную терапию, в 66% случаев

(n=26) к данной комбинации добавлялось внутривенное введение метилпреднизолона, а в 20,5% всех случаев к вышеперечисленной комбинации из трех препаратов добавлялось внутривенное введение иммуноглобулина. По данным приведенного исследования, не отмечено пациентов, получающих монотерапию [223].

7.5. Заключение по Главе 7

В завершение можно отметить, что большая часть найденных нами исследований по своим данным корреспондирует с проведенным диссертационным исследованием, что демонстрирует общую приверженность педиатрического ревматологического сообщества к международным рекомендациям: американского колледжа ревматологов – ACR (American College of Rheumatology), европейской ассоциации ревматологов – EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) и европейской ассоциации детских ревматологов – PRES (Paediatric Rheumatology European Society).

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. (Q1–Q3: 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 (Q1–Q3: 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 псориазический 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 (Q₁–Q₃: 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 (Q₁–Q₃: 7–11) по сравнению с лицами женского пола – 6 лет (Q₁–Q₃: 4–8). Медиана временного интервала от дебюта ЮДМ до верификации диагноза составила 2 мес. (Q₁–Q₃: 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%), препаратам 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 высокочатратной 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.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Дальнейшего изучения требует структура ювенильного идиопатического артрита и выявление истинной доли энтезитного и псориатического вариантов данного заболевания в условиях внедрения современных препаратов для их лечения. Также, с учетом внедрения новых генно-инженерных биологических препаратов и накопления опыта применения иных ГИБП, большой интерес представляет последующий мониторинг выживаемости данного вида терапии.

Большой интерес для дальнейших исследований представляет изучение эпидемиологии ЮА в разных странах и регионах и выявление факторов, влияющих на заболеваемость. Также интерес представляет эпидемиология системной красной волчанки, системной склеродермии, юношеского дерматомиозита в детской популяции, изучение которой в Российской Федерации ограничено особенностями сбора официальных статистических данных, где все вышеперечисленные заболевания учитываются совокупно в группе системных поражений соединительной ткани [105; 250; 251].

Дальнейшего изучения потребует и опыт внедрения предложенных мероприятий по оптимизации оказания медицинской помощи детям с ревматическими заболеваниями

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АДА – адалимумаб

АЗА – азатиоприн

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АНФ – антинуклеарный фактор

АСТ – аспартатаминотрансфераза

БКМС – болезни костно-мышечной системы

БПВП – базисный противовоспалительный препарат

БПВТ – базисная противовоспалительная терапия

ВН – волчаночный нефрит

ГВС – главный внештатный специалист

ГИБП – генно-инженерные биологические препараты

ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия

ГК – глюкокортикоиды

ГКС – глюкокортикостероиды

ГХ – гидроксихлорохин

ДБСТ – диффузные болезни соединительной ткани

ДН – диспансерное наблюдение

ИЛ – интерлейкин

КТ – компьютерная томография

КФК – креатинфосфокиназа

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

ММФ – микофенолата мофетил

МНН – международное непатентованное наименование

МРТ – магнитно-резонансная томография

МТ – метотрексат

НА – недифференцированный артрит

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

ОРЕЛ – Общероссийский регистр больных артритом

ПМФС – проксимальные межфаланговые суставы

Поли РФ (-) – полиартикулярный серонегативный по РФ вариант

Поли РФ (+) – полиартикулярный серопозитивный по РФ вариант

РБ – Республика Башкортостан

РКИ – рандомизированное клиническое исследование

РЗ – ревматические заболевания

РФ – ревматоидный фактор

СКВ – системная красная волчанка

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СП – спондилоартропатии

СПР – союз педиатров России

СПСТ – системные поражения соединительной ткани

С-РБ – С-реактивный белок

ССД – системная склеродермия

сЮИА – системный ювенильный идиопатический артрит

ТН – торговое название

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФНО – фактор некроза опухоли

ЦиА – циклоспорин А

ЦФ – циклофосфамид

ЦФО – Центральный федеральный округ

ЮА – ювенильный артрит

ЮДМ – юношеский дерматомиозит

ЮИА – ювенильный идиопатический артрит

ЮПсА – ювенильный псориатический артрит

ACR – American College of Rheumatology

BIKER – Biologika in der Kinderrheumatologie

BILAG – The British Isles Lupus Assessment Group Index

CARRA – Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance

CHAQ – Childhood Health Assessment Questionnaire

EMA – Европейское агентство по лекарственным средствам

EULAR – European Alliance of Associations for Rheumatology

FDA – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов

ILAR – International League of Associations for Rheumatology

JADAS – Juvenile Arthritis Disease Activity Score

MARAJIA – Methotrexate Advice and Recommendations on Juvenile Idiopathic Arthritis

PRCSG – Совместная исследовательская группа по педиатрической ревматологии

PRES – Paediatric Rheumatology European Society

PRINTO – Организация по проведению международных исследований в области педиатрической ревматологии

SLEDAI – The Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index

SLICC – Systemic Lupus International Collaborating Clinics

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексанян, К.В. Оценка эффективности и безопасности разных режимов терапии ювенильного псориатического артрита: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08 – Педиатрия / Алексанян Карина Владимировна; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва, 2020. – 156 с.
2. Алексеева, Е.И. Клинико-демографическая характеристика детей с ювенильным идиопатическим артритом в России: данные многоцентрового регистра Союза педиатров России / Е.И. Алексеева, С.А. Ахмедова // Педиатрическая фармакология. – 2015. – Т. 12. – № 2. – С. 218.
3. Алексеева, Е.И. Ювенильный идиопатический артрит: клиническая картина, диагностика, лечение / Е.И. Алексеева // Вопросы современной педиатрии. – 2015. – Т. 14. – № 1. – С. 78–94.
4. Алексеева, Е.И. Ювенильный артрит: возможности медикаментозного и немедикаментозного лечения на современном этапе / Е.И. Алексеева, Т.М. Бзарова // Лечащий врач. – 2011. – № 8. – С. 84.
5. Алексеева, Е.И. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения: руководство для врачей, преподавателей, научных сотрудников / Е.И. Алексеева, П.Ф. Литвицкий. Под общ. ред. А.А. Баранова. – Москва: ВЕДИ, 2007. – 368 с. – ISBN: 978-5-94624-035-2. – Текст: непосредственный.
6. 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.
7. 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.
8. Баранов, А.А. Педиатрия. Национальное руководство / Под ред. А.А. Баранова. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 2048 с. – ISBN: 978-5-9704-1085-1. – Текст: непосредственный.
9. Баранов, А.А. Ревматические болезни у детей: проблемы и пути их решения / А.А. Баранов, Е.А. Алексеева // Вопросы современной педиатрии. – 2004. – Т. 3. – № 1. – С. 7–11.
10. Благодир, А.Л. Комментарий к Федеральному закону от 24 ноября 1995 года N 181-ФЗ «О социальной защите инвалидов в Российской Федерации» (постатейный) / А.Л. Благодир, А.А. Кирилловых. – «Деловой двор», 2014. – <http://ivo.garant.ru/#/document/77524181> – Текст: электронный.
11. Богмат, Л.Ф. Коморбидность при ревматических заболеваниях у подростков: обзор литературы и собственные наблюдения / Л.Ф. Богмат, Н.С. Шевченко, М.В. Демьяненко // Современная педиатрия. – 2015. – № 2 (66). – С. 56–61.
12. Бубневич, Т.Е. Ювенильный ревматоидный артрит у детей и подростков : учебно-методическое пособие / Т.Е. Бубневич, С.С. Ивкина, А.И. Зарянкина. – Гомель: ГомГМУ, 2018. – 52 с. – ISBN: 978-985-588-051-7. – Текст: непосредственный.
13. Валеева, Р.Н. Клинико-эпидемиологическая характеристика ювенильных артритов у детей в Республике Башкортостан: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 – Педиатрия; 14.00.33 – Общественное здоровье и здравоохранение / Валеева Рита Наильевна; ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет». – Уфа, 2006. – 130 с.
14. Возможности ранней диагностики ревматоидного артрита в клинической практике на современном этапе (результаты наблюдений за московской когортой больных ранним артритом в рамках программы РАДИКАЛ) / Д.Е. Каратеев, Е.Л. Лучихина, Л.Н. Тюрина [и др.] // Терапевтический архив. – 2008. – Т. 80. – № 5. – С. 8–13.

15. 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.
16. Выбор и переключение генно-инженерных биологических препаратов в лечении ювенильного артрита / Е.С. Жолобова, А.К. Игнатова, Н.Г. Сейланова [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2018. – Т. 97. – № 3. – С. 52–60.
17. Выживаемость биологической терапии у пациентов с псориатическим артритом / К.А. Лыткина, Г.В. Лукина, Е.Н. Кольцова [и др.] // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2019. – Т. 3. – № 11–2. – С. 86–89.
18. Галстян, Л.А. Сравнительная оценка эффективности и безопасности генно-инженерных биологических препаратов в лечении ювенильного идиопатического артрита с поражением глаз: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08 – Педиатрия / Галстян Лёля Арутюновна; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва, 2018. – 126 с.
19. Галушко, Е.А. Распространенность ревматических заболеваний в России / Е.А. Галушко, Е.Л. Насонов // Альманах клинической медицины. – 2018. – Т. 46. – № 1. – С. 32–39.
20. Галушко, Е.А. Особенности диагностики ревматоидного артрита в реальной клинической практике / Е.А. Галушко, Ш.Ф. Эрдес, В.Н. Амирджанова // Научно-практическая ревматология. – 2011. – Т. 49. – № 1. – С. 21–26.
21. Генно-инженерная биологическая терапия ювенильного артрита / Х. Михельс, И.П. Никишина, Е.С. Федоров, С.О. Салугина // Научно-практическая ревматология. – 2011. – Т. 49. – № 1. – С. 78–93.
22. Детская ревматология: атлас / [Алексеева Е.И. и др.]; под ред. А.А. Баранова, Е.И. Алексеевой. – Москва: ПедиатрЪ, 2015. – 381 с. – ISBN 978-5-906332-59-2. – Текст: непосредственный.
23. Жолобова, Е.С. Системная форма ювенильного идиопатического артрита (диагностика и лечение) / Е.С. Жолобова // РМЖ. – 2012. – Т. 20. – № 30. – С. 1514–1517.

24. Защита прокурором прав несовершеннолетних: практическое пособие / О.Н. Корушнова, Т.А. Васильева, И.И. Головки; под ред. д.ю.н., проф. О.Н. Коршуновой. – «Юстиция», 2021. – 588 с. – ISBN: 978-5-4365-5872-1. – <http://ivo.garant.ru/#/document/77166264> – Текст: электронный.
25. Использование лефлуномида в комплексной терапии ювенильного ревматоидного артрита / М.Н. Николаева, Е.С. Жолобова, И.Е. Шахбазян, В.Я. Ельяшевич // Вопросы современной педиатрии. – 2008. – Т. 7. – № 6. – С. 132–136.
26. Каледа, М.И., Никишина И.П. Современные международные рекомендации по диагностике и лечению системной красной волчанки с ювенильным дебютом / М.И. Каледа, И.П. Никишина // Научно-практическая ревматология. – 2018. – Т. 56. – № 4. – С. 405–415.
27. Каратеев, Д.Е. Общероссийский регистр пациентов с ревматоидным артритом: настоящее и будущее / Д.Е. Каратеев, Е.Л. Насонов, А.М. Сатыбалдыев // Современная ревматология. – 2014. – Т. 8. – № 1. – С. 84–86.
28. 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.
29. 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.
30. Комментарий к Федеральному закону от 21 ноября 2011 г. N 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» / Ю.В. Белянинова, Т.С. Гусева, Н.А. Захарова [и др.]. – Специально для системы ГАРАНТ, 2014. – <http://ivo.garant.ru/#/document/76888809> – Текст: электронный.
31. Комментарий к Федеральному закону от 21 ноября 2011 г. N 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» / Т.Ю. Грачева, В.В.

- Пучкова, О.В. Корнеева [и др.]. – Специально для системы ГАРАНТ, 2014. – <http://ivo.garant.ru/#/document/57512769> – Текст: электронный.
32. Комментарий к Федеральному закону от 21 ноября 2011 г. N 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» / Т.С. Гусева, Н.А. Соколова, Ю.В. Хлистун [и др.]. – Специально для системы ГАРАНТ, 2014. – <http://ivo.garant.ru/#/document/57862543> – Текст: электронный.
33. Кучинская, Е.М. Системная красная волчанка у детей: применение формализованных методов описания течения и исхода заболевания в ретроспективном исследовании / Е.М. Кучинская, В.Г. Часнык, М.М. Костик // Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 5. – С. 35–43.
34. Кучинская, Е.М. Современные основы формализованного описания течения системной красной волчанки у детей / Е.М. Кучинская, М.М. Костик, В.Г. Часнык // Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 2. – С. 68–80.
35. Кучинская, Е.М. Характеристики начального периода системной красной волчанки у детей в прогнозировании ее течения и выборе программы терапии: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08 – Педиатрия / Кучинская Екатерина Михайловна; ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. – Санкт-Петербург, 2018. – 170 с.
36. Левитан, А.И. Клинико-фармакологические подходы к оптимизации фармакотерапии ревматоидного артрита: дис. ... канд. мед. наук: 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология / Левитан Артур Игоревич; ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. – Волгоград, 2020. – 184 с.
37. Лефлуномид в современной патогенетической терапии ревматических заболеваний / Ф.С.Мусина, П.Д. Болотов, Р.Т. Хамидуллин [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2013. – Т. 8. – № 3. – С. 53–58.
38. Лиля, В.А. Клинико-морфологические взаимосвязи при различных вариантах течения системной красной волчанки: дис. ... канд. мед. наук: 3.1.18 Внутренние болезни / Лилля Виктория Александровна; ФГБОУ ВО «Первый Санкт-

Петербургский медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России. – Санкт-Петербург, 2021. – 161 с.

39. Ли́ла, В.А. «Неполная» системная красная волчанка в реальной клинической практике: трудности диагностики / В.А. Ли́ла, В.И. Мазуров, А.М. Ли́ла // Терапия. – 2022. – Т. 8. – № 2 (54). – С. 86–95.

40. Логи́нова, Е.Ю. Взгляд ревматолога-интерниста на терминологию, классификацию и нозологическую диагностику ювенильного артрита / Е.Ю. Логи́нова // Научно-практическая ревматология. – 2001. – Т. 39. – № 2. – С. 21–30.

41. Ломакина, О.Л. «Общероссийский регистр пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом» – эффективный инструмент мониторинга заболевания и медицинской помощи: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08 – Педиатрия / Ломакина Ольга Леонидовна; ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России. – Москва, 2016. – 111 с.

42. Малиевский, В.А. Ювенильные артриты: эпидемиология, медико-социальные и экономические последствия, качество жизни : дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.39 – Ревматология; 14.00.09 – Педиатрия / Малиевский Виктор Артурович; Институт молекулярной биологии РАН. – Москва, 2006. – 271 с.

43. Малиевский, В.А. Актуальные проблемы организации медицинской помощи детям с ревматическими заболеваниями / В.А. Малиевский // Практическая медицина. – 2009. – № 7 (39). – С. 89–91.

44. Малиевский, В.А. Актуальные проблемы организации медицинской помощи детям с ювенильным артритом на региональном уровне / В.А. Малиевский, Г.Р. Гареева, Р.З. Ахметшин // Вопросы современной педиатрии. – 2010. – Т. 9. – № 4. – С. 16–20.

45. Малиевский, В.А. Клинико-экономический анализ эффективности применения этанерцепта у больной ювенильным ревматоидным артритом / В.А. Малиевский, Г.Р. Гареева, Е.И. Алексеева // Вопросы современной педиатрии. – 2012. – Т. 11. – № 1. – С. 177–181.

46. Маслиева, Р.И. Лечение ювенильного дерматомиозита / Р.И. Маслиева, Г.А. Лыскина, Т.В. Рябова // Педиатрическая фармакология. – 2003. – Т. 1. – № 4. – С. 51–58.
47. Медицинское право. Учебник для юридических и медицинских ВУЗов / С.Г. Стеценко, Н.Г. Гончаров, В.Ю. Стеценко, А.Н. Пищита; отв. ред. д.м.н., д.ю.н. А.Н. Пищита. – Издание второе дополненное и переработанное. – РМАПО, 2011. – <http://ivo.garant.ru/#/document/57863640> – Текст: электронный.
48. Методические подходы к применению «Регистра детей с ювенильными артритам» на уровне специализированной медицинской помощи / В.А. Малиевский, О.А. Малиевский, Р.З. Ахметшин [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2019. – Т. 57. – № 1. – С. 100–105.
49. Назарян, М.Г. Комплексное исследование инвалидности вследствие болезней глаза и его придаточного аппарата и совершенствование системы мер по медико-социальной реабилитации: дис. ... док. мед. наук: 14.02.06 – Медико-социальная экспертиза и медико-социальная реабилитация / Назарян Марина Грачиковна; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва, 2020. – 259 с.
50. Насонов, Е.Л. Метотрексат. Перспективы применения в ревматологии / Е.Л. Насонов. – Москва: Филоматис, 2005. – 196 с. – Текст: непосредственный.
51. Насонов, Е.Л. Ревматические заболевания и мультиморбидность / Е.Л. Насонов, А.В. Гордеев, Е.А. Галушко // Терапевтический архив. – 2015. – Т. 87. – № 5. – С. 4–9.
52. 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.
53. Обзор международных регистров пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом / Е.И. Алексеева, О.Л. Ломакина, С.И. Валиева, Т.М. Бзарова // Вопросы современной педиатрии. – 2017. – Т. 16. – № 1. – С. 18–23.

54. Оптимизация медицинской помощи детям с ревматическими болезнями в эпоху генно-инженерной биологической терапии (на примере Республики Башкортостан) / Г.А. Шебаев, Р.М. Шакирова, В.А. Малиевский, Р.З. Ахметшин // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – Т. 12. – № 6. – С. 85–89.
55. Осминина, М.К. Вопросы классификации, клиническая картина и базисная терапия ювенильной склеродермии / М.К. Осминина, Н.А. Геппе // Научно-практическая ревматология. – 2015. – Т. 53. – № 2. – С. 214–219.
56. Осминина, М.К. Склеродермия у детей: клиника, диагностика, лечение / М.К. Осминина // Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2015. – № 1. – С. 76–79.
57. Особенности лекарственной терапии детей с системным ювенильным идиопатическим артритом: результаты анализа Общероссийского регистра Союза педиатров России / Е.И. Алексеева, О.Л. Ломакина, С.И. Валиева [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2016. – Т. 15. – № 1. – С. 59–67.
58. Особенности современного лечения ювенильного дерматомиозита / Л.И. Омельченко, Е.А. Ошлянская, В.Б. Николаенко, И.В. Дудка // Современная педиатрия. – 2011. – № 4 (38). – С. 35.
59. Особенности течения и стационарного лечения детей с системным ювенильным идиопатическим артритом: первые результаты анализа Общероссийского регистра Союза педиатров России / Е.И. Алексеева, О.Л. Ломакина, С.И. Валиева [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2015. – Т. 14. – № 6. – С. 661–673.
60. Офтальмология / [сост.: А.С. Дементьев, С.Ю. Кочетков, Е.Ю. Чепанова]. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 426 с. – ISBN 978-5-9704-3785-8. – Текст: непосредственный.
61. Подлианова, Е.И. Системная склеродермия у детей: два клинических случая / Е.И. Подлианова // Вестник проблем биологии и медицины. – 2015. – Т. 3. – № 2 (120). – С. 216–222.
62. Подчерняева, Н.С. Витамин D и ревматические заболевания у детей / Н.С. Подчерняева // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2018. – Т. 97. – № 3. – С. 149–160.

63. Подчерняева, Н.С. Современные представления о ювенильном дерматомиозите: этиология, патогенез, клиника, диагностика (часть I) / Н.С. Подчерняева, М.С. Коневина, М.И. Тихая // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2019. – Т. 98. – № 3. – С. 216–226.
64. Постановление 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» (ред. от 14.02.2002) [Электронный ресурс; дата сохранения 19.11.2015]. – Режим доступа: <http://www.consultant.ru> (Дата обращения: 15.09.2019)
65. Право социального обеспечения России: учебник для бакалавров / [М.И. Акатнова и др.]; отв. ред. Э.Г. Тучкова; М-во образования и науки Российской Федерации, Московский гос. юридический ун-т им. О.Е. Кутафина (МГЮА). – Москва: Проспект, 2014. – 454 с. – ISBN 978-5-392-14701-4. – Текст: непосредственный.
66. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 25.10.2012 № 441н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи детям по профилю “ревматология”» (ред. от 12.10.2016) [Электронный ресурс]. – Опубликовано на официальном интернет-портале правовой информации 06.11.2015. – URL: <http://publication.pravo.gov.ru> (Дата обращения: 15.09.2019).
67. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 07.11.2012 № 668н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при юношеском артрите с системным началом» // Российская газета. – 2013. – № 123/1 от 10 июня (специальный выпуск).
68. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 09.11.2012 № 865н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи детям при юношеском (ювенильном) артрите» // Российская газета. – 2013. – № 124/1 от 11 июня (специальный выпуск).
69. Приказ Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 27.08.2019 № 585н «О классификациях и критериях, используемых при

осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы» [Электронный ресурс]. – Опубликовано на официальном интернет-портале правовой информации 19.11.2019. – Режим доступа: <http://publication.pravo.gov.ru> (Дата обращения: 15.09.2019).

70. Применение тоцилизумаба у 40 пациентов с полиартикулярным вариантом ювенильного идиопатического артрита: результаты ретроспективного исследования / М.М. Костик, И.А. Чикова, Е.А. Исупова [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2017. – Т. 16. – № 2. – С. 148–155.

71. Применение тоцилизумаба у детей с полиартикулярным вариантом ювенильного идиопатического артрита, резистентного к терапии метотрексатом / М.М. Костик, И.А. Чикова, Е.А. Исупова [и др.] // Фарматека. – 2015. – № 1 (294). – С. 66–75.

72. Притчина, С.С. Результаты лечения иммуносупрессивными препаратами детей с ювенильным артритом / С.С. Притчина // Медицина и образование в Сибири. – 2015. – № 6. – С. 22.

73. Проект клинических рекомендаций. Системная красная волчанка / Утверждены Ассоциацией детских ревматологов (2021) – <https://aspirre-russia.ru/upload/medialibrary/032/KP%20СКВ%2020.12.21.pdf> – Текст: электронный.

74. Рациональная фармакотерапия детских заболеваний. Книга 1. – 2007. – 1163 с. – ISBN: 5-98216-073-3. – Текст: непосредственный.

75. Ревматология. Национальное руководство / Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 720 с. – ISBN: 978-5-9704-1650-1. – текст: непосредственный.

76. Ревматология: учебное пособие / А.А. Усанова, О.Г. Радайкина, В.Н. Антипова [и др.]; под ред. А.А. Усановой. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 408 с. – ISBN: 978-5-9704-4275-3. – Текст: непосредственный.

77. 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.

78. 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.

79. Результаты лечения этанерцептом детей с несистемными вариантами ювенильного идиопатического артрита: достижение ремиссии, развитие обострений и нежелательных явлений. Ретроспективное когортное исследование / М.М. Костик, И.А. Чикова, Е.А. Исупова [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2018. – Т. 17. – № 2. – С. 138–147.

80. 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.

81. Родионовская, С.Р. Синдром активации макрофагов у больных системным ювенильным артритом / С.Р. Родионовская, И.П. Никишина // Научно-практическая ревматология. – 2014. – Т. 52. – № 2. – С. 202–208.

82. Российские клинические рекомендации. Ревматология / З.С. Алекберова, Е.Н. Александрова, Л.И. Алексеева [и др.]; под редакцией Е.Л. Насонова; Общероссийская общественная организация Ассоциация ревматологов России. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 456 с. – ISBN: 978-5-9704-4261-6. – Текст: непосредственный.

83. Руководство по детской ревматологии / под ред. Н.А. Геппе, Н.С. Подчерняевой, Г.А. Лыскиной. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 708 с. – ISBN: 978-5-9704-1588-7. – Текст: непосредственный.

84. Рыков, М.Ю. Совершенствование системы организации медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями в Российской Федерации: дис. ... док. мед. наук: 14.02.03 – Общественное здоровье и здравоохранение; 14.01.12 –

- Онкология / Рыков Максим Юрьевич; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва, 2019. – 619 с.
85. Саверский, А.В. Право лекарственного обеспечения. Методическое пособие по защите прав пациентов / А.В. Саверский. – Специально для системы ГАРАНТ, 2016. – <http://ivo.garant.ru/#/document/57231282> – Текст: электронный.
86. Салугина, С.О. Нозологическая диагностика ювенильного артрита на разных этапах наблюдения / С.О. Салугина // Современная ревматология. – 2010. – Т. 4. – № 3. – С. 22–28.
87. Салугина, С.О. Современные подходы к диагностике ювенильных артритов / С.О. Салугина, Н.Н. Кузьмина, Н.В. Филиппова // Научно-практическая ревматология. – 2008. – Т. 46. – № 4. – С. 65–72.
88. Севостьянов, В.К. Генно-инженерная биологическая терапия у детей с ювенильным идиопатическим артритом и другими ревматическими заболеваниями в городе Москве / В.К. Севостьянов, Е.С. Жолобова // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2016. – Т. 95. – № 3. – С. 51–55.
89. Севостьянов, В.К. Клинико-экономический анализ применения генно-инженерных биологических препаратов в лечении полиартикулярного варианта ювенильного идиопатического артрита / В.К. Севостьянов, Е.С. Жолобова // РМЖ. – 2017. – Т. 25. – № 19. – С. 1385–1390.
90. Севостьянов, В.К. Оптимизация оказания медицинской помощи детям с ювенильным идиопатическим артритом в Москве: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08 – Педиатрия; 14.02.03 – Общественное здоровье и здравоохранение / Севостьянов Владислав Константинович; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва, 2018. – 162 с.
91. Севостьянов, В.К. Оптимизация оказания медицинской помощи детям с ювенильным идиопатическим артритом в Москве: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08 – Педиатрия; 14.02.03 – Общественное здоровье и здравоохранение / Севостьянов Владислав Константинович; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва, 2018. – 25 с.

92. 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.
93. Севостьянов, В.К. Структура ювенильного идиопатического артрита по данным регистра детей с ревматическими заболеваниями в Москве / В.К. Севостьянов, Е.С. Жолобова, Д.В. Мелик-Гусейнов // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2017. – Т. 1. – № 1. – С. 6–10.
94. Севостьянов, В.К. Увеит, ассоциированный с ювенильным идиопатическим артритом, по данным регистра детей на генно-инженерной биологической терапии в городе Москве / В.К. Севостьянов, Е.С. Жолобова // РМЖ. Мать и дитя. – 2017. – Т. 25. – № 12. – С. 924–928.
95. Системная красная волчанка: клинические рекомендации. Часть 1 / Е.И. Алексеева, Т.М. Дворяковская, И.П. Никишина [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2018. – Т. 17. – № 1. – С. 19–37.
96. Склеродермии у детей: учебное пособие / [Т.А. Шуматова и др.]; [науч. ред. В.М. Черток]. – Владивосток: Медицина ДВ, 2016. – 85 с. – ISBN: 978-5-98301-057-4. – Текст: непосредственный.
97. Справка о нормах труда (подготовлено экспертами компании «Гарант») – <http://ivo.garant.ru/#/document/57514433> – Текст: электронный.
98. Справка о стандартах медицинской помощи (подготовлено экспертами компании «Гарант») – <http://ivo.garant.ru/#/document/5181709> – Текст: электронный.
99. Таскаева, Т.И. Системная склеродермия у детей / Т.И. Таскаева // Молодежь и медицинская наука в XXI веке. Сборник трудов XVIII Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием. Киров, 12–14 апреля 2017 г. – Киров: КГМУ, 2017. – С. 42–44.
100. Терапия генно-инженерными биологическими препаратами: эффективность и безопасность переключения / А.А. Баранов, Е.И. Алексеева, С.И. Валиева [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2014. – Т. 13. – № 1. – С. 33–50.

101. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (ред. от 27.12.2019, с изм. от 13.01.2020) [Электронный ресурс]. – Опубликовано на официальном интернет-портале правовой информации 25.06.2012. – Режим доступа: <http://publication.pravo.gov.ru> (Дата обращения: 01.08.2023).
102. Харитонов, Л.А. Роль инфекционного фактора при ювенильном ревматоидном артрите у детей / Л.А. Харитонов, Н.Г. Соболева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63. – № 3. – С. 59–63.
103. Царик, Г.Н. Здравоохранение и общественное здоровье : учебник / под ред. Г.Н. Царик. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 912 с. – ISBN 978-5-9704-4327-9. – Текст: непосредственный.
104. Чебышева, С.Н. Диагностика, клиника и терапия псориатического артрита у детей / С.Н. Чебышева, Е.С. Жолобова, А.В. Мелешкина // Доктор.Ру. – 2012. – № 9 (77). – С. 32–36.
105. 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.
106. 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.
107. Эффективность адалимумаба у пациентки с ювенильным идиопатическим артритом и увеитом / Л.А. Галстян, Е.С. Жолобова, О.С. Развадовская [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2012. – Т. 11. – № 6. – С. 142–146.
108. Эффективность и безопасность лечения этанерцептом пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений. Результаты открытого проспективного исследования на базе Научного центра здоровья детей (Москва) / Е.И. Алексеева, Т.М. Бзарова, С.И. Валиева [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2016. – Т. 15. – № 5. – С. 471–480.

109. Ювенильная системная склеродермия: клиническая презентация и современные подходы к лечению (клинический случай) / Е.Н. Охотникова, Е.Г. Кравченко, Е.В. Поночевная [и др.] // Педиатрия. Восточная Европа. – 2018. – Т. 6. – № 4. – С. 571–585.
110. Ювенильный артрит: этиология, патогенез, современные аспекты (обзор литературы) / О.Е. Чернышова, А.А. Конюшевская, Н.В. Вайзер, И.В. Балычевцева // Травма. – 2018. – Т. 19. – № 2. – С. 99–105.
111. A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial) / P. Quartier, F. Allantaz, R. Cimaz [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2011. – Vol. 70. – № 5. – P. 747–754.
112. 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 / N. Ruperto, K.J. Murray, V. Gerloni [et al.]; Pediatric Rheumatology International Trials Organization // Arthritis Rheum. – 2004. – Vol. 50. – № 7. – P. 2191–2201.
113. A survey of national and multi-national registries and cohort studies in juvenile idiopathic arthritis: challenges and opportunities / T. Beukelman, J. Anink, L. Berntson [et al.] // Pediatr Rheumatol Online J. – 2017. – Vol. 15. – № 1. – P. 31.
114. Abujam, B. Prevalence of musculoskeletal complaints and juvenile idiopathic arthritis in children from a developing country: a school-based study / B. Abujam, R. Mishra, A. Aggarwal // Int J Rheum Dis. – 2014. – Vol. 17. – № 3. – P. 256–260.
115. Access to Care and Diagnostic Delays in Juvenile Dermatomyositis: Results From the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Legacy Registry / J. Neely, J. Shalen, H. Sturrock, S. Kim; Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Investigators // ACR Open Rheumatol. – 2021. – Vol. 3. – № 5. – P. 349–354.
116. Adalimumab in combination with methotrexate for refractory uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: a RCT // A.V. Ramanan, A.D. Dick, A.P. Jones [et al.] // Health Technol Assess. – 2019. – Vol. 23. – № 15. – P. 1–140.

117. Adult- and childhood-onset systemic lupus erythematosus: a comparison of onset, clinical features, serology, and outcome / L.B. Tucker, S. Menon, J.G. Schaller, D.A. Isenberg // *Br J Rheumatol.* – 1995. – Vol. 34. – № 9. – P. 866–872.
118. 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 / T. Beukelman, N.M. Patkar, K.G. Saag [et al.] // *Arthritis Care Res (Hoboken).* – 2011. – Vol. 63. – № 4. – P. 465–482.
119. Angeles-Han, S.T. Updates on the risk markers and outcomes of severe juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis / S.T. Angeles-Han, S. Yeh, L.B. Vogler // *Int J Clin Rheumtol.* – 2013. – Vol. 8. – № 1. – P. 10.2217/ijr.12.83.
120. Associated factors to serious infections in a large cohort of juvenile-onset systemic lupus erythematosus from Lupus Registry (RELESSER) / V. Torrente-Segarra, T.C. Salman-Monte, Í. Rúa-Figueroa [et al.]; RELESSER Study Group of the Spanish Society of Rheumatology (SER) and the Study Group of Systemic Autoimmune Diseases of the SER (EAS-SER) // *Semin Arthritis Rheum.* – 2020. – Vol. 50. – № 4. – P. 657–662.
121. Azam, S. Prevalence and clinical pattern of juvenile idiopathic arthritis in a semi-urban area of Bangladesh / S. Azam, T. Dipti, S. Rahman // *Int J Rheum Dis.* – 2012. – Vol. 15. – № 1. – P. 116–120.
122. Berthold, E. Outcome in juvenile idiopathic arthritis: a population-based study from Sweden / E. Berthold, B. Månsson, R. Kahn // *Arthritis Res Ther.* – 2019. – Vol. 21. – № 1. – P. 218.
123. Beukelman, T. Treatment advances in systemic juvenile idiopathic arthritis / T. Beukelman // *F1000Prime Rep.* – 2014. – Vol. 6. – P. 21.
124. Beukelman, T. Assessing the prevalence of juvenile systemic sclerosis in childhood using administrative claims data from the United States / T. Beukelman, F. Xie, I. Foeldvari // *J Scleroderma Relat Dis.* – 2018. – Vol. 3. – № 2. – P. 189–190.
125. Blank, N. The role of DMARDs in systemic sclerosis therapy / N. Blank, R. Max, H.M. Lorenz // *Rheumatology (Oxford).* – 2006. – Vol. 45 (Suppl. 3). – P. iii42–44.
126. Blair, H.A. Belimumab: A Review in Systemic Lupus Erythematosus / H.A. Blair, S.T. Duggan // *Drugs.* – 2018. – Vol. 78. – № 3. – P. 355–366.

127. Bout-Tabaku, S. General Nutrition and Fitness for the Child with Rheumatic Disease / S. Bout-Tabaku // *Pediatr Clin North Amer.* – 2018. – Vol. 65. – № 4. – P. 855–866.
128. Broad, K. The efficacy of treatment for systemic sclerosis interstitial lung disease: results from a meta-analysis / K. Broad, J.E. Pope // *Med Sci Monit.* – 2010. – Vol. 16. – № 9. – P. RA187–190.
129. Cassidy, J.T. Outcomes research in the therapeutic use of methotrexate in children with chronic peripheral arthritis / J.T. Cassidy // *J Pediatr.* – 1998. – Vol. 133. – № 2. – P. 179–180.
130. Castro, C. Diagnosis and treatment of inflammatory myopathy: issues and management / C. Castro, M. Gourley // *Ther Adv Musculoskelet Dis.* – 2012. – Vol. 4. – № 2. – P. 111–120.
131. Characteristics of a cohort of children with Juvenile Idiopathic Arthritis and JIA-associated Uveitis / S.T. Angeles-Han, C. McCracken, S. Yeh [et al.] // *Pediatr Rheumatol Online J.* – 2015. – Vol. 13. – P. 19.
132. Classification criteria for polymyositis and dermatomyositis / K. Tanimoto, K. Nakano, S. Kano [et al.] // *J Rheumatol.* – 1995. – Vol. 22. – № 4. – P. 668–674.
133. Clinical characteristics of juvenile idiopathic arthritis in an area of central Italy: a population-based study / V. Marzetti, L. Breda, E. Miulli [et al.] // *Ann Ig.* – 2017. – Vol. 29. – № 4. – P. 281–292.
134. Clinical comparison of early-onset psoriatic and non-psoriatic oligoarticular juvenile idiopathic arthritis / M.L. Stoll, P.A. Nigrovic, A.C. Gotte, M. Punaro // *Clin Exp Rheumatol.* – 2011. – Vol. 29. – № 3. – P. 582–588.
135. Clinical features and long-term outcomes of systemic lupus erythematosus: comparative data of childhood, adult and late-onset disease in a national register / S. Sousa, M.J. Gonçalves, L.S. Inês [et al.] // *Rheumatol Int.* – 2016. – Vol. 36. – № 7. – P. 955–960.
136. Clinical response, drug survival, and predictors thereof among 548 patients with psoriatic arthritis who switched tumor necrosis factor α inhibitor therapy: results from the

Danish Nationwide DANBIO Registry / B. Grintborg, M. Ostergaard, N.S. Krogh [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2013. – Vol. 65. – № 5. – P. 1213–1223.

137. Comparative assessment of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis, by dynamic enhanced magnetic resonance imaging / R.J. Reece, M.C. Kraan, A. Radjenovic [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2002. – Vol. 46. – № 2. – P. 366–372.

138. Comparison of treatment response, remission rate and drug adherence in polyarticular juvenile idiopathic arthritis patients treated with etanercept, adalimumab or tocilizumab / G. Horneff, A. Klein, J. Klotsche [et al.] // *Arthritis Res Ther.* – 2016. – Vol. 18. – № 1. – P. 272.

139. Consensus-based recommendations for the management of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: the SHARE initiative / T. Constantin, I. Foeldvari, J. Anton [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2018. – Vol. 77. – № 8. – P. 1107–1117.

140. Controlled trial of methotrexate versus 10-deazaaminopterin in the treatment of rheumatoid arthritis / G.S. Alarcón, O. Castañeda, M.G. Nair [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 1992. – Vol. 51. – № 5. – P. 600–603.

141. Cost-Effectiveness Analysis of First-Line Treatment With Biologic Agents in Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis / N.J. Luca, H.F. Burnett, W.J. Ungar [et al.] // *Arthritis Care Res (Hoboken).* – 2016. – Vol. 68. – № 12. – C. 1803–1811.

142. Cronstein, B.N. The mechanism of action of methotrexate / B.N. Cronstein // *Rheum Dis Clin North Am.* – 1997. – Vol. 23. – № 4. – P. 739–755.

143. Cross-cultural adaptation and psychometric evaluation of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ) in 32 countries. Review of the general methodology / N. Ruperto, A. Ravelli, A. Pistorio [et al.]; Pediatric Rheumatology International Trials Organization // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2001. – Vol. 19. – № 4 (Suppl 23). – P. S1–S9.

144. Cumulative childhood stress and autoimmune diseases in adults / S.R. Dube, D. Fairweather, W.S. Pearson [et al.] // *Psychosom Med.* – 2009. – Vol. 71. – № 2. – P. 243–250.

145. Danner, S. Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in Alsace, France / S. Danner, C. Sordet, J. Terzic // *J Rheumatol.* – 2006. – Vol. 33. – № 7. – P. 1377–1381.
146. Darin, N. Neuromuscular disorders in childhood: a descriptive epidemiological study from western Sweden / N. Darin, M. Tulinius // *Neuromuscul Disord.* – 2000. – Vol. 10. – № 1. – P. 1–9.
147. De Benedetti, F. Is systemic juvenile rheumatoid arthritis an interleukin 6 mediated disease? / F. De Benedetti, A. Martini // *J Rheumatol.* – 1998. – Vol. 25. – № 2. – P. 203–207.
148. Decreased use of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of juvenile idiopathic arthritis in the era of modern aggressive treatment / R. Kochar, K.M. Walsh, A. Jain [et al.] // *Rheumatol Int.* – 2012. – Vol. 32. – № 10. – P. 3055–3060.
149. Demography of a regional pediatric rheumatology patient population. Affiliated Children's Arthritis Centers of New England / B.A. Denardo, L.B. Tucker, L.C. Miller [et al.] // *J Rheumatol.* – 1994. – Vol. 21. – № 8. – P. 1553–1561.
150. Dixey, J. Is it possible to predict radiological damage in early rheumatoid arthritis (RA)? A report on the occurrence, progression, and prognostic factors of radiological erosions over the first 3 years in 866 patients from the Early RA Study (ERAS) / J. Dixey, C. Solymossy, A. Young; Early RA Study // *J Rheumatol Suppl.* – 2004. – Vol. 69. – P. 48–54.
151. Effectiveness and safety of a second and third biological agent after failing etanercept in juvenile idiopathic arthritis; results from the dutch national ABC register / M.H. Otten, F.H. Prince, J. Anink [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2013. – Vol. 72. – № 5. – P. 721–727.
152. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial / J.S. Smolen, J.R. Kalden, D.L. Scott [et al.] // *Lancet.* – 1999. – Vol. 353. – № 9149. – P. 259–266.
153. Efficacy and safety of oral and parenteral methotrexate therapy in children with juvenile idiopathic arthritis: an observational study with patients from the German Methotrexate Registry / A. Klein, I. Kaul, I. Foeldvari [et al.] // *Arthritis Care Res (Hoboken).* – 2012. – Vol. 64. – № 9. – P. 1349–1356.

154. Efficacy of biologic therapy across individual juvenile idiopathic arthritis subtypes: A systematic review / R. Davies, D. Gaynor, K.L. Hyrich, C.E. Pain // *Semin Arthritis Rheum.* – 2017. – Vol. 46. – № 5. – P. 584–593.
155. Efficacy of biological agents in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review using indirect comparisons / M.H. Otten, J. Anink, S. Spronk, L.W. van Suijlekom-Smit // *Ann Rheum Dis.* – 2013. – Vol. 72. – № 11. – P. 1806–1812.
156. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group / T.M. Chan, F.K. Li, C.S. Tang [et al.] // *New Engl J Med.* – 2000. – Vol. 343. – № 16. – P. 1156–1162.
157. [Epidemiological study of juvenile idiopathic arthritis in the last sixteen years in Asturias (Spain)] / L. Martínez Mengual, J.M. Fernández Menéndez, G. Solís Sánchez [et al.] // *An Pediatr (Barc).* – 2007. – Vol. 66. – № 1. – P. 24–30.
158. Etanercept in children with Polyarticular Juvenile Rheumatoid Arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group / D.J. Lovell, E.H. Giannini, A. Reiff [et al.] // *N Engl J Med.* – 2000. – Vol. 342. – № 11. – P. 763–769.
159. Factors associated with choice of biologic among children with Juvenile Idiopathic Arthritis: results from two UK paediatric biologic registers / L. Kearsley-Fleet, R. Davies, E. Baildam [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* – 2016. – Vol. 55. – № 9. – P. 1556–1565.
160. Feldman, E.D. The incidence of juvenile rheumatoid arthritis in Quebec: a population data-based study / E.D. Feldman, S. Bernatsky, M. Houde // *Pediatr Rheumatol Online J.* – 2009. – № 7. – P. 20.
161. Fernández-Codina, A. Treatment Algorithms for Systemic Sclerosis According to Experts / A. Fernández-Codina, K.M. Walker, J.E. Pope [Scleroderma Algorithm Group] // *Arthritis Rheumatol.* – 2018. – Vol. 70. – № 11. – P. 1820–1828.
162. Flares in pediatric systemic lupus erythematosus / J.E. Weiss, C.P. Sison, N.T. Ilowite [et al.] // *J Rheumatol.* – 2007. – Vol. 34. – № 6. – P. 1341–1344.
163. Fujikawa, S. A nationwide surveillance study of rheumatic diseases among Japanese children / S. Fujikawa, M. Okuni // *Acta Paediatr Jpn.* – 1997. – Vol. 39. – № 2. – P. 242–244.

164. Geographical Clustering of Juvenile Onset Systemic Lupus Erythematosus within the Sultanate of Oman / R. Abdwani, S. Al-Abrawi, S.W. Sharef, I. Al-Zakwani // *Oman Med J.* – 2013. – Vol. 28. – № 3. – P. 199–203.
165. Gergianaki, I. Systemic Lupus Erythematosus in Primary Care: An Update and Practical Messages for the General Practitioner / I. Gergianaki, G. Bertsias // *Front Med (Lausann).* – 2018. – № 5. – P. 161.
166. Gowdie, P.J. Juvenile idiopathic arthritis / P.J. Gowdie, S.M. Tse // *Pediatr Clin North Am.* – 2012. – Vol. 59. – № 2. – P. 301–327.
167. Graham, L.V. Juvenile Localized and Systemic Scleroderma / L.V. Graham, A.S. Paller, I. Foeldvari. In: *Scleroderma: From Pathogenesis to Comprehensive Management.* – Springer International Publishing, 2016. – P. 75–89. – ISBN: 978-3-319-31405-1. – Текст: непосредственный.
168. Grom, A.A. Juvenile idiopathic arthritis: Epidemiology and immunopathogenesis / A.A. Grom // *UpToDate.* – 2022. <https://www.uptodate.com/contents/juvenile-idiopathic-arthritis-epidemiology-and-immunopathogenesis> (дата обращения: 05.08.2023). – Текст: электронный.
169. Harris, J.G. Improving care delivery and outcomes in pediatric rheumatic diseases / J.G. Harris, C.A. Bingham, E.M. Morgan // *Curr Opin Rheumatol.* – 2016. – Vol. 28. – № 2. – P. 110–116.
170. Harry, O. Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus: A Review and Update / O. Harry, S. Yasin, H. Brunner // *J Pediatr.* – 2018. – Vol. 196. – P. 22–30.e2.
171. Hashkes, P.J. Profile of a pediatric rheumatology practice in Israel / P.J. Hashkes // *Clin Exp Rheumatol.* – 2003. – № 21. – № 1. – P. 123–128.
172. Huang, J.L. Prevalence of pediatric systemic lupus erythematosus and juvenile chronic arthritis in a Chinese population: a nation-wide prospective population-based study in Taiwan / J.L. Huang, T.C. Yao, L.C. See // *Clin Exp Rheumatol.* – 2004. – Vol. 22. – № 6. – P. 776–780.
173. Immunopathogenesis of Juvenile Systemic Sclerosis / A.M. Stevens, K.S. Torok, S.C. Li [et al.] // *Front Immunol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 1352.

174. Incidence and characteristics of arthritis in Norwegian children: a population-based prospective study / Ø.R. Riise, K.S. Handeland, M. Cvancarova [et al.] // *Pediatrics*. – 2008. – Vol. 121. – № 2. – P. e299–e306.
175. Incidence and prevalence of juvenile arthritis in an urban population of southern Germany: a prospective study / A. Von Koskull, H. Truckenbrodt, R. Holle, A. Hörmann // *Ann Rheum Dis*. – 2001. – Vol. 60. – № 10. – P. 940–945.
176. Incidence and prevalence of juvenile idiopathic arthritis among children in a managed care population, 1996–2009 / L.R. Harrold, C. Salman, S. Shoor [et al.] // *J Rheumatol*. – 2013. – Vol. 40. – № 7. – P. 1218–1225.
177. Incidence and prevalence of juvenile idiopathic arthritis in Catalonia (Spain) / C. Modesto, J. Antón, B. Rodriguez [et.al.] // *Scand J Rheumatol*. – 2010. – Vol. 39. – № 6. – P. 472–479.
178. Incidence, cancer risk and mortality of dermatomyositis and polymyositis in Taiwan: a nationwide population study / C.F. Kuo, L.C. See, K.H. Yu [et al.] // *Brit J Dermatol*. – 2011. – Vol. 165. – № 6. – P. 1273–1279.
179. Incidence of Henoch-Schönlein purpura, Kawasaki disease, and rare vasculitides in children of different ethnic origins / J.M. Gardner-Medwin, P. Dolezalova, C. Cummins, T.R. Southwood // *Lancet*. – 2002. – Vol. 360. – № 9341. – P. 1197–1202.
180. Incidence of juvenile idiopathic arthritis in the Nordic countries. A population based study with special reference to the validity of the ILAR and EULAR criteria / L. Berntson, B. Andersson Gäre, A. Fasth [et al.]; Nordic Study Group // *J Rheumatol*. – 2003. – Vol. 30. – № 10. – P. 2275–2282.
181. Incidence of pediatric rheumatic diseases in a regional population in Austria / C. Huemer, M. Huemer, T. Dorner [et.al.] // *J Rheumatol*. – 2001. – Vol. 28. – № 9. – P. 2116–2119.
182. Incidence of vasculitis in children in the Czech Republic: 2-year prospective epidemiology survey / P. Dolezalová, P. Telekesová, D. Nemcová, J. Hoza // *J Rheumatol*. – 2004. – Vol. 31. – № 11. – P. 2295–2299.

183. Initial presentation of childhood-onset systemic lupus erythematosus: A French multicenter study / B. Bader-Meunier, J.B. Armengaud, E. Haddad [et al.] // *J Pediatr.* – 2005. – Vol. 146. – № 5. – P. 648–653.
184. Jarvis, J.N. Rheumatic disease in Native American children: opportunities and challenge / J.N. Jarvis, S.Y. Cleland // *Curr Rheumatol Rep.* – 2003. – Vol. 5. – № 6. – P. 471–476.
185. Juvenile arthritis in Australia. – Arthritis Series. Number 7. – Canberra: Australian Institute of Health and Welfare, 2008. – 68 p. – ISBN: 9781740248228. – Текст: непосредственный.
186. Juvenile dermatomyositis at diagnosis: clinical characteristics of 79 children / L.M. Pachman, J.R. Hayford, A. Chung [et al.] // *J Rheumatol.* – 1998. – Vol. 25. – № 6. – P. 1198–1204.
187. Juvenile idiopathic arthritis in Southeast Asia: the Singapore experience over two decades / M. Tanya, K.L. Teh, L. Das [et al.] // *Clin Rheumatol.* – 2020. – Vol. 39. – № 11. – P. 3455–3464.
188. Juvenile Idiopathic Arthritis: Practice Essentials, Background, Etiology and Pathophysiology / D.D. Sherry, A.R.S. Bhaskar, M. Poduval, C.E. Rabinovich // *Medscape.* – <https://emedicine.medscape.com/article/1007276-overview?form=fpf> (Дата обращения: 05.08.2023). – Текст: электронный.
189. Juvenile systemic lupus erythematosus onset patterns in Vietnamese children: a descriptive study of 45 children / N.T. Dung, H.T. Loan, S. Nielsen [et al.] // *Pediatr Rheumatol Online J.* – 2012. – Vol. 10. – № 1. – P. 38.
190. Juvenile systemic sclerosis – observations of one clinical centre / L. Rutkowska-Sak, P. Gietka, A. Gazda, B. Kołodziejczyk // *Reumatologia.* – 2021. – Vol. 59. – № 6. – P. 367–372.
191. Kaipiainen-Seppänen, O. Changes in the incidence of juvenile rheumatoid arthritis in Finland / O. Kaipiainen-Seppänen, A. Savolainen // *Rheumatology (Oxford).* – 2001. – Vol. 40. – № 8. – P. 928–932.

192. Kamphuis, S. Prevalence and burden of pediatric-onset systemic lupus erythematosus / S. Kamphuis, E.D. Silverman // *Nat Rev Rheumatol.* – 2010. – Vol. 6. – № 9. – P. 538–546.
193. Kass, H. Scleroderma in childhood / H. Kass, V. Hanson, J. Patrick // *J Pediatr.* – 1966. – Vol. 68. – № 2. – P. 243–256.
194. Klein, A. Long-term experience with biologic therapies for the treatment of polyarticular juvenile idiopathic arthritis / A. Klein, G. Horneff // *Clin Invest.* – 2013. – Vol. 3. – № 5. – P. 493–504.
195. Klein-Gitelman, M. Systemic lupus erythematosus in childhood / M. Klein-Gitelman, A. Reiff, E.D. Silverman // *Rheum Dis Clin North Am.* – 2002. – Vol. 28. – № 3. – P. 561–577.
196. Koivuniemi, R. Juvenile Chronic Arthritis in Adult Life: A Study of Long-term Outcome in Patients with Juvenile Chronic Arthritis or Adult Rheumatoid Arthritis / R. Koivuniemi, M. Leirisalo-Repo // *Clin Rheumatol.* – 1999. – Vol. 18. – № 3. – P. 220–226.
197. Kotaniemi, K. Uveitis as a marker of active arthritis in 372 patients with juvenile idiopathic seronegative oligoarthritis or polyarthritis / K. Kotaniemi, A. Kotaniemi, A. Savolainen // *Clin Exp Rheumatol.* – 2002. – Vol. 20. – № 1. – P. 109–112.
198. Kwak, S.G. Incidence and Prevalence of Juvenile Systemic Lupus Erythematosus in Korea: Data From the 2017 National Health Claims Database / S.G. Kwak, S.H. Park, J.Y. Kim // *J Rheumatol.* – 2021. – Vol. 48. – № 2. – P. 258–261.
199. Leflunomide or methotrexate for juvenile rheumatoid arthritis / E. Silverman, R. Mouy, L. Spiegel [et al.]; Leflunomide in Juvenile Rheumatoid Arthritis (JRA) Investigator Group // *N Engl J Med.* – 2005. – Vol. 352. – № 16. – P. 1655–1666.
200. Levy, D.M. Systemic Lupus Erythematosus in Children and Adolescents / D.M. Levy, S. Kamphuis // *Pediatr Clin North Am.* – 2012. – Vol. 59. – № 2. – P. 345–364.
201. Long-term open-label preliminary study of the safety and efficacy of leflunomide in patients with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis / E. Silverman, L. Spiegel, D. Hawkins [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2005. – Vol. 52. – № 2. – P. 554–562.

202. Long-term outcome and prognosis in oligoarticular-onset juvenile idiopathic arthritis / S. Guillaume, A.M. Prieur, J. Coste, C. Job-Deslandre // *Arthritis Rheum.* – 2000. – Vol. 43. – № 8. – P. 1858–1865.
203. Long-term safety and effectiveness of etanercept in children with selected categories of juvenile idiopathic arthritis / E.H. Giannini, N.T. Ilowite, D.J. Lovell [et al.]; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group // *Arthritis Rheum.* – 2009. – Vol. 60. – № 9. – P. 2794–2804.
204. Malleson, P.N. The incidence of pediatric rheumatic diseases: results from the Canadian Pediatric Rheumatology Association Disease Registry / P.N. Malleson, M.Y. Fung, A.M. Rosenberg // *J Rheumatol.* – 1996. – Vol. 23. – № 11. – P. 1981–1987.
205. McDougall, C. Systematic review of rheumatic disease epidemiology in the indigenous populations of Canada, the United States, Australia, and New Zealand / C. McDougall, K. Hurd, C. Barnabe // *Semin Arthritis Rheum.* – 2017. – Vol. 46. – № 5. – P. 675–686.
206. Methods for analyzing observational longitudinal prognosis studies for rheumatic diseases: a review & worked example using a clinic-based cohort of juvenile dermatomyositis patients / L.S. Lim, E. Pullenayegum, R. Moineddin [et al.] // *Pediatr Rheumatol Online J.* – 2017. – Vol. 15. – № 1. – P. 18.
207. Methotrexate in juvenile idiopathic arthritis: advice and recommendations from the MARAJIA expert consensus meeting / G. Ferrara, G. Mastrangelo, P. Barone [et al.]; Rheumatology Italian Study Group // *Pediatr Rheumatol Online J.* – 2018. – Vol. 16. – № 1. – P. 46.
208. Methotrexate in Resistant Juvenile Rheumatoid Arthritis. Results of the U.S.A. – U.S.S.R. double-blind, placebo-controlled trial. The Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and The Cooperative Children's Study Group / E.H. Giannini, E.J. Brewer, N. Kuzmina [et al.] // *New Engl J Med.* – 1992. – Vol. 326. – № 16. – P. 1043–1049.
209. Muscal, E. Neurological manifestations of systemic lupus erythematosus in children and adults / E. Muscal, R.L. Brey // *Neurol Clin.* – 2010. – Vol. 28. – № 1. – P. 61–73.

210. Mycophenolate mofetil: a possible therapeutic agent for children with juvenile dermatomyositis / K.A. Rouster-Stevens, G.A. Morgan, D. Wang, L.M. Pachman // *Arthritis Care Res (Hoboken)*. – 2010. – Vol. 62. – № 10. – P. 1446–1451.
211. Mycophenolate mofetil in juvenile dermatomyositis: a case series / R. Dagher, M. Desjonquères, A. Duquesne [et al.] // *Rheumatol Int*. – 2012. – Vol. 32. – № 3. – P. 711–716.
212. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis / E.M. Ginzler, M.A. Dooley, C. Aranow [et al.] // *N Engl J Med*. – 2005. – Vol. 353. – № 21. – P. 2219–2228.
213. Oen, K. Comparative epidemiology of the rheumatic diseases in children / K. Oen // *Curr Opin Rheumatol*. – 2000. – Vol. 12. – № 5. – P. 410–414.
214. Oligoarticular and polyarticular JIA: epidemiology and pathogenesis / C. Macaubas, K. Nguyen, D. Milojevic [et al.] // *Nat Rev Rheumatol*. – 2009. – Vol. 5. – № 11. – P. 616–626.
215. Otten, M.H. A decade of biologic treatment observation in juvenile idiopathic arthritis: Lessons learned from the Dutch ABC Register / M.H. Otten. – Erasmus University Rotterdam, 2013. – 272 p. – ISBN: 978-94-6169-254-2. – Текст: непосредственный.
216. Outcome in adults with juvenile idiopathic arthritis: a quality of life study / H.E. Foster, N. Marshall, A. Myers [et al.] // *Arthritis Rheum*. – 2003. – Vol. 48. – № 3. – P. 767–775.
217. Outcome of a national Israeli cohort of pediatric systemic lupus erythematosus / Y. Uziel, N. Gorodnitski, M. Mukamel [et al.]; Pediatric Rheumatology Study Group of Israel @ SLERI // *Lupus*. – 2007. – Vol. 16. – № 2. – P. 142–146.
218. Outcomes of patients with systemic sclerosis treated with rituximab in contemporary practice: a prospective cohort study / M. Elhai, M. Boubaya, O. Distler [et al.] // *Ann Rheum Dis*. – 2019. – Vol. 78. – № 7. – P. 979–987.
219. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group – over four decades of pivotal clinical drug research in pediatric rheumatology / H.I. Brunner, L.G. Rider, D.J. Kingsbury [et al.] // *Pediatr Rheumatol Online J*. – 2018. – Vol. 16. – № 1. – P. 45.

220. Pericarditis and Cardiac Tamponade in Juvenile Rheumatoid Arthritis / C.L. Yancey, R.A. Doughty, B.A. Cohlman, B.H. Athreya // *Pediatrics*. – 1981. – Vol. 68. – № 3. – P. 369–373.
221. Petty, R.E. Arthritis and uveitis in children: A pediatric rheumatology perspective / R.E. Petty, J.R. Smith, J.T. Rosenbaum // *Am J Ophthalmol*. – 2003. – Vol. 135. – № 6. – P. 879–884.
222. Pharmacovigilance in juvenile idiopathic arthritis patients treated with biologic or synthetic drugs: combined data of more than 15,000 patients from Pharmachild and national registries / J. Swart, G. Giancane, G. Horneff [et al.]; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO), BiKeR and the board of the Swedish Registry // *Arthritis Res Ther*. – 2018. – Vol. 20. – № 1. – P. 285.
223. Pilot Study of the Juvenile Dermatomyositis Consensus Treatment Plans: A CARRA Registry Study / K. Liu, G. Tomlinson, A.M. Reed [et al.]; CARRA Registry Investigators // *J Rheumatol*. – 2021. – Vol. 48. – № 1. – P. 114–122.
224. Plosker, G.L. Sulfasalazine: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis / G.L. Plosker, K.F. Croom // *Drugs*. – 2005. – Vol. 65. – № 13. – P. 1825–1849.
225. Pons-Estel, G.J. Epidemiology of systemic lupus erythematosus / G.J. Pons-Estel, M.F. Ugarte-Gil, G.S. Alarcón // *Expert Rev Clin Immunol*. – 2017. – Vol. 13. – № 8. – P. 799–814.
226. Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis / A. Ravelli, S. Magni-Manzoni, A. Pistorio [et al.] // *J Pediatr*. – 2005. – Vol. 146. – № 5. – P. 598–604.
227. Prevalence and distribution of juvenile idiopathic arthritis in a region of Western France / E. Solau-Gervais, C. Robin, C. Gambert [et al.] // *Joint Bone Spine*. – 2010. – Vol. 77. – № 1. – P. 47–49.
228. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review / S. Thierry, B. Fautrel, I. Lemelle, F. Guillemain // *Joint Bone Spine*. – 2014. – Vol. 81. – № 2. – P. 112–117.

229. Prevalence and outcome of uveitis in a regional cohort of patients with juvenile rheumatoid arthritis / E.C. Chalom, D.P. Goldsmith, M.A. Koehler [et al.] // *J Rheumatol.* – 1997. – Vol. 24. – № 10. – P. 2031–2034.
230. Prevalence, incidence, and demographics of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis from 2000 to 2004 among children in the US Medicaid beneficiary population / L.T. Hiraki, C.H. Feldman, J. Liu [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2012. – Vol. 64. – № 8. – P. 2669–2676.
231. Prevalence of juvenile idiopathic arthritis in schoolchildren from the city of São Paulo, the largest city in Latin America / V. Schinzel, S.G.L. da Silva, M.T. Terreri, C.A. Len // *Adv Rheumatol.* – 2019. – Vol. 59. – № 1. – P. 32.
232. 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.
233. Prognosis of patients with juvenile chronic arthritis and juvenile spondyloarthropathy / K. Minden, U. Kiessling, J. Listing [et al.] // *J Rheumatol.* – 2000. – Vol. 27. – № 9. – P. 2256–2263.
234. Prognostic factors in juvenile rheumatoid arthritis: a case-control study revealing early predictors and outcome after 14.9 years / B. Flatø, G. Lien, A. Smerdel [et al.] // *J Rheumatol.* – 2003. – Vol. 30. – № 2. – P. 386–393.
235. Radiologic outcome and its relationship to functional disability in juvenile rheumatoid arthritis / K. Oen, M. Reed, P.N. Malleson [et al.] // *J Rheumatol.* – 2003. – Vol. 30. – № 4. – P. 832–840.
236. Ramanan, A.V. Use of methotrexate in juvenile idiopathic arthritis / A.V. Ramanan, P. Whitworth, E.M. Baildam // *Arch Dis Child.* – 2003. – Vol. 88. – № 3. – P. 197–200.
237. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis / P. Woo, T.R. Southwood, A.M. Prieur [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2000. – Vol. 43. – № 8. – P. 1849–1857.

238. Ravelli, A. Early predictors of outcome in juvenile idiopathic arthritis / A. Ravelli, A. Martini // *Clin Exp Rheumatol.* – 2003. – Vol. 21. – № 5 (Suppl 31). – P. S89–93.
239. Recurrent cardiac tamponade in a child with newly diagnosed systemic-onset juvenile idiopathic arthritis / K.W. Baszis, G. Singh, A. White, A. Thatayatikom // *J Clin Rheumatol.* – 2012. – Vol. 18. – № 6. – P. 304–306.
240. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade / V. Pascual, F. Allantaz, E. Arce [et al.] // *J Exp Med.* – 2005. – Vol. 201. – № 9. – P. 1479–1486.
241. Rosa Neto, N.S. Juvenile dermatomyositis: review and update of the pathogenesis and treatment / N.S. Rosa Neto, C. Goldenstein-Schainberg // *Rev Bras Reumatol.* – 2010. – Vol. 50. – № 3. – P. 299–312.
242. Rosenberg, A.M. Longitudinal analysis of a pediatric rheumatology clinic population / A.M. Rosenberg // *J Rheumatol.* – 2005. – Vol. 32. – № 10. – P. 1992–2001.
243. Ruperto, N. Current and future perspectives in the management of juvenile idiopathic arthritis / N. Ruperto, A. Martini // *Lancet Child Adolesc Health.* – 2018. – Vol. 2. – № 5. – P. 360–370.
244. Safety of Adalimumab in Pediatric Patients with Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis, Enthesitis-Related Arthritis, Psoriasis, and Crohn's Disease / G. Horneff, M.M.B. Seyger, D. Arikian [et al.] // *J Pediatr.* – 2018. – Vol. 201. – P. 166–175.e3.
245. Safety of anti-TNFalpha therapy in children with juvenile idiopathic arthritis / L. Dekker, W. Armbrust, C.M. Rademaker [et al.] // *Clin Exp Rheumatol.* – 2004. – Vol. 22. – № 2. – P. 252–258.
246. [Scleroderma in children: a retrospective study of 70 cases] / C. Bodemer, M. Belon, D. Hamel-Teillac [et al.] // *Ann Dermatol Venereol.* – 1999. – Vol. 126. – № 10. – P. 691–694.
247. Sedger, L.M. TNF and TNF-receptors: From mediators of cell death and inflammation to therapeutic giants – past, present and future / L.M. Sedger, M.F. McDermott // *Cytokine Growth Factor Rev.* – 2014. – Vol. 25. – № 4. – P. 453–472.

248. Severe paediatric systemic lupus erythematosus nephritis – a single-centre experience / D.J. Hobbs, G.M. Barletta, J.S. Rajpal [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* – 2010. – Vol. 25. – № 2. – P. 457–463.
249. Sevostyanov, V.K. Gene-engineering biological therapy in children with juvenile idiopathic arthritis in Moscow / V.K. Sevostyanov, E.S. Zholobova // *Pediatr Rheumatol.* – 2017. – № 15. – P. 179–180.
250. 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.
251. 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.
252. Sex Differences in Pediatric Rheumatology / M. Cattalini, M. Soliani, M.C. Caparello, R. Cimaz // *Clin Rev Allergy Immunol.* – 2019. – Vol. 56. – № 3. – P. 293–307.
253. Sidiropoulos, P.I. Differential drug resistance to anti-tumour necrosis factor agents in rheumatoid arthritis / P.I. Sidiropoulos, D.T. Boumpas // *Ann Rheum Dis.* – 2006. – Vol. 65. – № 6. – P. 701–703.
254. Smith, E.M. The development and assessment of biological treatments for children / E.M. Smith, H.E. Foster, M.W. Beresford // *Br J Clin Pharmacol.* – 2015. – Vol. 79. – № 3. – P. 379–394.
255. Sollinger, H.W. Mycophenolate in transplantation / H.W. Sollinger // *Clin Transplant.* – 2004. – Vol. 18. – № 5. – P. 485–492.
256. Song, G.G. Comparison of the efficacy and safety of biological agents in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis: A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials / G.G. Song, Y.H. Lee // *Int J Clin Pharmacol Ther.* – 2021. – Vol. 59. – № 3. – P. 239–246.
257. Spectrum of paediatric rheumatic diseases in Nigeria / B.H. Olaosebikan, O.O. Adelowo, B.A. Animashaun, R.O. Akintayo // *Pediatr Rheumatol Online J.* – 2017. – Vol. 15. – № 1. – P. 7.

258. Sterba, Y. Cross-sectional evaluation of hydroxychloroquine (HCQ) therapy in children with juvenile dermatomyositis (JDM) enrolled in the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) Registry / Y. Sterba, D. Wahezi. – In: ACR/ARHP annual meeting 2014 (November 14–19). – Boston, MA., 2014. – Abstract Number: 1315.
259. Sulfasalazine: a potent and specific inhibitor of nuclear factor kappa B / C. Wahl, S. Liptay, G. Adler, R.M. Schmid // *J Clin Invest.* – 1998. – Vol. 101. – № 5. – P. 1163–1174.
260. Symmons, D.P. Epidemiology of rheumatoid arthritis: determinants of onset, persistence and outcome / D.P. Symmons // *Best Pract Res Clin Rheumatol.* – 2002. – Vol. 16. – № 5. – P. 707–722.
261. Symptomatic cardiac involvement in juvenile rheumatoid arthritis / J. Goldenberg, M.B. Ferraz, A.P. Pessoa [et al.] // *Int J Cardiol.* – 1992. – Vol. 34. – № 1. – P. 57–62.
262. Systemic and localized scleroderma in children: current and future treatment options / M.E. Rosenkranz, L.M. Agle, P. Efthimiou, T.J. Lehman // *Paediatr Drugs.* – 2006. – Vol. 8. – № 2. – P. 85–97.
263. Systemic lupus erythematosus in the pediatric North American Native population of British Columbia / K.M. Houghton, J. Page, D.A. Cabral [et al.] // *J Rheumatol.* – 2006. – Vol. 33. – № 1. – P. 161–163.
264. Systemic onset juvenile idiopathic arthritis: a retrospective study of 80 consecutive patients followed for 10 years / C. Lomater, V. Gerloni, M. Gattinara [et al.] // *J Rheumatol.* – 2000. – Vol. 27. – № 2. – P. 491–496.
265. Tambić-Bukovac, L. [Personal experience with methotrexate in the treatment of idiopathic juvenile arthritis] / L. Tambić-Bukovac, I. Malčić, A. Prohić // *Reumatizam.* – 2002. – Vol. 49. – № 1. – P. 20–24.
266. [Ten year's experience in the German JIA. Etanercept Registry – lessons from changing patient populations] / G. Horneff, I. Foeldvari, K. Minden [et al.] // *Arthritis Rheum (Munich).* – 2011. – Vol. 31. – № 5. – P. 334–342.

267. Textbook Of Pediatric Rheumatology / J.T. Cassidy, R.E. Petty, R.M. Laxer, C.B. Lindsley. 6th edition. – Saunders, 2010. – 816 p. – ISBN: 9781416065814. – Текст: непосредственный.
268. The Clinical Effectiveness and Cost-Effectiveness of Abatacept, Adalimumab, Etanercept and Tocilizumab for Treating Juvenile Idiopathic Arthritis: A Systematic Review and Economic Evaluation / J. Shepherd, K. Cooper, P. Harris [et al.] // Health Technol Assess. – 2016. – Vol. 20. – № 34. – P. 1–222.
269. The Georgia Lupus Registry: a population-based estimate of the incidence and prevalence of childhood-onset SLE / S.S. Lim, A.R. Bayakly, C.G. Helmick [et al.]. – In: Proceedings of Annual Scientific Meeting; 2009, October 16–21. – Philadelphia: American College of Rheumatology, 2009. – P. 573–575.
270. The incidence, diagnostic clinical manifestations and severity of juvenile systemic lupus erythematosus in New Zealand Maori and Pacific Island children: The Starship experience (2000–2010) / A. Concannon, S. Rudge, J. Yan, P. Reed // Lupus. – 2013. – Vol. 22. – № 11. – P. 1156–1161.
271. The incidence, prevalence, and survival of systemic sclerosis in the UK Clinical Practice Research Datalink / J. Royle, P.C. Lanyon, M.J. Grainge [et al.] // Clin Rheumatol. – 2018. – Vol. 37. – № 8. – P. 2103–2111.
272. The indications, efficacy and adverse events of rituximab in a large cohort of patients with juvenile-onset SLE / L. Watson, M.W. Beresford, C. Maynes [et al.] // Lupus. – 2015. – Vol. 24. – № 1. – P. 10–17.
273. The national incidence and clinical picture of SLE in children in Australia – a report from the Australian Paediatric Surveillance Unit / F.E. Mackie, G. Kainer, N. Adib [et al.] // Lupus. – 2015. – Vol. 24. – № 1. – P. 66–73.
274. The new Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) registry: design, rationale, and characteristics of patients enrolled in the first 12 months / T. Beukelman, Y. Kimura, N.T. Ilowite [et al.] // Pediatr Rheumatol Online J. – 2017. – Vol. 15. – № 1. – P. 30.

275. The pathogenesis of oligoarticular/polyarticular vs systemic juvenile idiopathic arthritis / Y.T. Lin, C.T. Wang, M.E. Gershwin, B.L. Chiang // *Autoimmun Rev.* – 2011. – Vol. 10. – № 8. – P. 482–489.
276. The Pediatric Rheumatology European Society/American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional classification criteria for juvenile systemic sclerosis / F. Zulian, P. Woo, B.H. Athreya [et al] // *Arthritis Rheum.* – 2007. – Vol. 57. – № 2. – P. 203–212.
277. The prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in children and adults: a population-based study in a mountain community in northern Italy / V. Tsiouni, L. Andreoli, A. Meini [et al.] // *Clin Exp Rheumatol.* – 2015. – Vol. 33. – № 5. – P. 681–687.
278. Thomschke, S. Epidemiologie der juvenilen idiopathischen Arthritis in der ambulanten Versorgung – eine Analyse anhand bundesweiter vertragsärztlicher Abrechnungsdaten der Jahre 2009 bis 2015 / S. Thomschke, M. Schulz, J. Bätzing. – Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi). – Versorgungsatlas-Bericht Nr. 18/10. – Berlin, 2018. – S. 1–16.
279. Time to diagnosis in juvenile idiopathic arthritis: a french perspective / L. Aoust, L. Rossi-Semerano, I. Koné-Paut, P. Dusser / *Orphanet J Rare Dis.* – 2017. – Vol. 12. – № 1. – P. 43.
280. Treatment of calcinosis cutis in systemic sclerosis and dermatomyositis: A review of the literature / H. Traineau, R. Aggarwal, J.B. Monfort [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2020. – Vol. 82. – № 2. – P. 317–325.
281. Treat to target (drug-free) inactive disease in DMARD-naïve juvenile idiopathic arthritis: 24-month clinical outcomes of a three-armed randomised trial / P. Hissink Muller, D.M.C. Brinkman, D. Schonenberg-Meinema [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2019. – Vol. 78. – № 1. – P. 51–59.
282. Treatment Withdrawal Following Remission in Juvenile Idiopathic Arthritis: A Systematic Review of the Literature / O. Halyabar, J. Mehta, S. Ringold [et al.] // *Paediatr Drugs.* – 2019. – Vol. 21. – № 6. – P. 469–492.

283. Truckenbrodt, H. Methotrexate therapy in juvenile rheumatoid arthritis: A retrospective study / H. Truckenbrodt, R. Häfner // *Arthritis Rheum.* – 1986. – Vol. 29. – № 6. – P. 801–807.
284. Two Randomized Trials of Canakinumab in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis / N. Ruperto, H.I. Brunner, P. Quartier [et al.] // *N Engl J Med.* – 2012. – Vol. 367. – № 25. – P. 2396–2406.
285. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2008 / D.E. Furst, E.C. Keystone, B. Kirkham [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2008. – Vol. 67 (Suppl. 3). – P. iii2–iii25.
286. US incidence of juvenile dermatomyositis, 1995–1998: results from the National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases Registry / E.P. Mendez, R. Lipton, R. Ramsey-Goldman [et al.]; NIAMS Juvenile DM Registry Physician Referral Group // *Arthritis Rheum.* – 2003. – Vol. 49. – № 3. – P. 300–305.
287. [Uveitis and juvenile idiopathic arthritis] / J. García-Consuegra Molina, R. Tapia Moreno, J. Abelairas Gómez [et al.] // *An Esp Pediatr.* – 2001. – Vol. 54. – № 3. – P. 255–259.
288. Uziel, Y. Scleroderma in Children / Y. Uziel, M.L. Miller, R.M. Laxer // *Pediatr Clin North Am.* – 1995. – Vol. 42. – № 5. – P. 1171–1203.
289. Validation of the Childhood Health Assessment Questionnaire in the juvenile idiopathic myopathies / A.M. Huber, J.E. Hicks, P.A. Lachenbruch [et al.]; Juvenile Dermatomyositis Disease Activity Collaborative Study Group // *J Rheumatol.* – 2001. – Vol. 28. – № 5. – P. 1106–1111.
290. Visiting consultant clinics to study prevalence rates of juvenile rheumatoid arthritis and childhood systemic lupus erythematosus across dispersed geographic areas / D.K. Kurahara, A. Grandinetti, L.L. Fujii [et al.] // *J Rheumatol.* – 2007. – Vol. 34. – № 2. – P. 425–429.
291. Wallace, C.A. Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis / C.A. Wallace, N. Ruperto, E. Giannini; Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance; Pediatric Rheumatology International Trials

Organization; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group // J Rheumatol. – 2004. – Vol. 31. – № 11. – P. 2290–2294.

292. Wedderburn, L.R. Juvenile dermatomyositis: new developments in pathogenesis, assessment and treatment / L.R. Wedderburn, L.G. Rider // Best Pract Res Clin Rheumatol. – 2009. – Vol. 23. – № 5. – P. 665–678.

293. Wolny-Niedzielska, A. Pediatric rheumatic diseases: results of a 5 year survey in population of Rheumatological Polyclinic in Kielce / A. Wolny-Niedzielska // Reumatologia. – 2005. – Vol. 43. – № 5. – P. 265–273.

294. Yokota, S. Classification of and treatment strategy for juvenile idiopathic arthritis / S. Yokota // Therapy. – 1999. – Vol. 81. – P. 766–772.

295. Zak, M. Juvenile chronic arthritis into adulthood: a long-term follow-up study / M. Zak, F.K. Pedersen // Rheumatology (Oxford). – 2000. – Vol. 39. – № 2. – P. 198–204.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Таблица А.1 – Число зарегистрированных случаев юношеского артрита среди детей (0–17 лет) с распределением по Федеральным округам

Федеральный округ	Год									
	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Центральный	3284	3367	3582	4079	4374	4536	4810	5476	5584	6013
Приволжский	3902	3456	3606	3853	4300	4219	4605	4720	4897	5055
Северо-Западный	2370	2347	3145	2890	3176	3219	3311	3041	3100	3387
Сибирский	2236	2230	2311	2272	2368	2276	2463	2523	2446	2596
Уральский	1570	1685	1718	1881	2062	2326	2375	2066	2181	2407
Южный	1346	1360	1444	1500	1840	1997	2169	2559	2641	2278
Северо-Кавказский	1730	1619	1598	1596	1351	1364	1571	1471	1347	1927
Дальневосточный	853	821	901	915	942	961	1229	1336	1282	1435

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Таблица Б.1 – Число зарегистрированных случаев системных поражений соединительной ткани среди детей (0–17 лет) с распределением по Федеральным округам

Федеральный округ	Год									
	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Центральный	1356	2426	2827	2669	3441	2555	3423	4532	5568	5959
Северо-Западный	618	622	521	1125	1187	1426	1468	1903	1524	1774
Приволжский	985	1046	1231	2461	1262	1394	1384	1326	1266	1400
Сибирский	1005	1159	835	865	1253	907	1088	1058	1048	967
Южный	386	203	242	314	514	438	498	445	635	786
Дальневосточный	173	115	111	117	134	93	264	489	380	507
Уральский	504	348	641	461	564	537	445	442	452	496
Северо-Кавказский	437	470	368	371	312	277	258	295	276	253

ПРИЛОЖЕНИЕ В

МИНЭКОНОМРАЗВИТИЯ РОССИИ
**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ГОСУДАРСТВЕННОЙ СТАТИСТИКИ
(РОССТАТ)**

Мясницкая ул., д. 39, стр. 1, г. Москва, 107450
Тел.: (495) 568-00-48, факс: (495) 568-00-41
e-mail: stat@gks.ru; rosstat.gov.ru

Севостьянову В.К.
sewvlad@mail.ru

20.07.2022 № 2244/ОГ

На № 29550 от 12.07.2022

Уважаемый Владислав Константинович!

Управление статистики населения и здравоохранения по поручению руководства Федеральной службы государственной статистики рассмотрело Ваше обращение и направляет официальную статистическую информацию о среднегодовой численности детей в возрасте от 0 до 17 лет по Российской Федерации, Центральному федеральному округу и входящим в него субъектам Российской Федерации за 2012-2021 годы.

Приложение: файл «Приложение.xlsx».

Начальник Управления статистики
населения и здравоохранения

С.Ю. Никитина



Стадник Николай Михайлович
+7 (495) 568-00-42 IP 99293
Отдел демографических расчетов

Таблица В.1 – Среднегодовая численность детей в возрасте 0–17 лет по Российской Федерации, Центральному федеральному округу и субъектам Российской Федерации, входящим в его состав

Количество человек										
	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Российская Федерация	26715879	27144334	27655717	28686229	29294221	29777329	30098047	30292902	30376864	30355810
Центральный федеральный округ	6186293	6304289	6440095	6610266	6790241	6943772	7060245	7144207	7193825	7218858
Белгородская область	266735	269099	272502	277134	282237	286238	288490	289962	290178	288536
Брянская область	224247	223619	223642	225057	227145	228142	227785	226782	225319	222962
Владимирская область	237035	239351	242110	245717	249447	251752	252294	251642	249754	246503
Воронежская область	371479	374156	379077	386495	394813	401816	406512	409157	410116	410119
Ивановская область	171954	174012	176513	179339	181960	183806	184401	183727	182227	180183
Калужская область	166298	168683	172067	176381	180876	184598	187174	187874	187838	190089
Костромская область	120114	122026	124237	126569	128663	130020	130376	129995	129269	127964
Курская область	193502	195865	198536	201616	204966	206931	207196	206828	206565	205666
Липецкая область	202162	203792	206085	209387	213076	215750	217008	217306	216451	214538
г. Москва	1765237	1815590	1868075	1934572	1998895	2052658	2101247	2144350	2177352	2201881
Московская область	1153294	1195580	1242318	1294630	1354535	1414279	1465426	1506786	1536248	1561090
Орловская область	132802	132841	133331	134253	135448	136068	135865	135095	133760	131841
Рязанская область	181952	183547	185431	188063	191391	194208	195835	196589	196519	195299
Смоленская область	156468	156748	158066	160109	162176	163572	163761	163178	162086	159967
Тамбовская область	172087	171161	171044	172097	173235	173567	172600	170987	169570	167619
Тверская область	224023	226093	228510	231534	234857	237003	237183	236354	234865	232337
Тульская область	233306	234193	235955	239367	243017	245427	246084	245300	244002	242056
Ярославская область	213700	218027	222709	228041	233608	238028	241019	242316	241784	240201

ПРИЛОЖЕНИЕ Г

Таблица Г.1 – Первичная заболеваемость юношеским артритом на 100 тыс. детей 0–17 лет в период с 2012 по 2021 г. в регионах ЦФО РФ

Регион	Год									
	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Белгородская область	16,5	13,0	6,6	7,2	23,4	12,9	7,3	11,0	17,2	21,8
Брянская область	7,1	15,2	19,7	30,7	12,8	6,6	7,0	22,5	20,9	20,6
Владимирская область	7,2	11,3	10,7	13,0	18,8	18,3	17,4	13,5	18,4	27,2
Воронежская область	8,6	11,5	11,6	10,1	14,4	17,9	15,7	17,1	13,7	13,7
Ивановская область	12,2	12,6	9,6	9,5	3,8	4,4	5,4	4,4	0,0	9,4
Калужская область	19,8	23,1	20,9	26,6	7,2	9,2	13,9	22,4	10,6	12,1
Костромская область	13,3	18,0	16,1	17,4	7,8	5,4	10,0	7,7	7,0	11,7
Курская обл.	14,0	17,4	15,6	26,3	14,6	13,5	15,0	19,3	8,2	13,6
Липецкая область	16,8	8,8	9,2	10,0	8,0	9,3	14,3	12,0	7,4	2,8
Москва	6,4	7,8	7,7	10,4	9,7	8,9	8,9	8,3	7,9	9,9
Московская область	10,8	12,0	16,6	15,8	16,7	15,6	18,8	21,9	15,6	15,1
Орловская область	19,6	44,4	23,3	18,6	27,3	54,4	62,6	35,5	32,9	15,9
Рязанская область	25,8	18,0	29,1	24,5	21,4	18,0	25,5	21,9	24,4	14,3
Смоленская область	5,8	7,0	6,3	6,2	7,4	14,7	6,1	9,8	12,3	12,5
Тамбовская область	14,5	15,8	22,8	13,9	18,5	12,7	7,0	12,3	5,9	10,7
Тверская область	14,3	12,4	30,2	14,3	12,3	13,1	12,2	13,1	13,6	21,1
Тульская область	12,4	10,7	9,7	13,8	10,7	12,2	16,7	17,5	11,1	27,7
Ярославская область	16,4	9,6	15,3	29,8	12,8	26,0	38,2	35,5	21,1	22,9

ПРИЛОЖЕНИЕ Д

Таблица Д.1 – Общая заболеваемость юношеским артритом на 100 тыс. детей 0–17 лет в период с 2012 по 2021 г. в регионах ЦФО РФ

Регион	Год									
	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Белгородская область	71,6	66,9	68,6	68,9	84,3	62,9	55,1	53,1	72,4	72,4
Брянская область	31,2	46,5	60,4	80,9	79,2	77,1	69,4	92,6	66,1	58,3
Владимирская область	48,5	49,7	53,7	63,1	73,0	85,8	90,8	91,0	95,3	106,7
Воронежская область	47,6	51,3	50,4	47,6	55,0	66,9	75,3	87,7	84,1	101,9
Ивановская область	32,6	47,1	32,9	34,6	26,4	27,2	31,5	28,3	2,2	47,2
Калужская область	52,3	55,7	62,2	68,0	47,0	50,9	64,6	117,1	104,9	37,9
Костромская область	93,2	100,0	96,6	109,8	98,7	107,7	82,1	75,4	53,4	71,9
Курская обл.	82,2	89,9	89,2	106,6	87,8	90,9	99,9	104,0	101,2	112,3
Липецкая область	73,2	58,4	52,4	62,6	59,6	57,9	56,2	61,2	55,9	48,9
Москва	44,9	42,9	42,9	51,4	58,5	57,9	62,5	72,1	83,9	91,2
Московская область	45,0	48,0	54,5	52,7	60,8	56,1	59,4	71,7	70,2	72,8
Орловская область	91,9	102,4	81,8	90,1	106,3	185,9	147,2	125,1	123,4	109,2
Рязанская область	83,0	82,3	92,2	101,6	98,8	87,5	90,4	92,1	97,2	103,9
Смоленская область	39,6	42,1	43,7	41,2	43,2	42,2	47,0	46,6	63,5	71,3
Тамбовская область	73,2	78,9	83,6	98,2	98,7	96,2	96,2	90,7	102,0	105,0
Тверская область	66,5	55,3	77,9	57,9	58,8	61,2	67,5	68,5	72,8	75,8
Тульская область	60,9	55,1	50,4	62,7	57,2	66,8	75,6	82,8	77,0	113,6
Ярославская область	49,1	38,5	45,8	84,6	62,9	62,2	80,1	96,2	60,4	72,9

ПРИЛОЖЕНИЕ Е

Таблица Е.1 – Первичная заболеваемость системными поражениями соединительной ткани на 100 тыс. детей 0–17 лет в период с 2012 по 2021 г. в регионах ЦФО РФ

Регион	Год									
	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Белгородская область	1,9	2,2	1,5	1,8	3,9	2,8	1,4	2,1	1,0	3,1
Брянская область	0,0	0,9	1,8	1,3	0,9	5,3	0,9	1,8	0,9	3,6
Владимирская область	2,5	2,9	1,7	4,1	0,4	2,8	3,2	2,8	1,6	1,6
Воронежская область	5,9	4,0	2,1	1,3	36,0	0,5	4,2	0,7	0,5	2,7
Ивановская область	68,6	52,9	63,5	182,9	222,6	334,0	438,2	81,1	302,4	220,3
Калужская область	1,8	1,8	2,3	2,8	1,1	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Костромская область	0,0	0,0	0,0	2,4	3,9	2,3	4,6	6,2	3,1	21,1
Курская обл.	1,6	4,1	1,0	1,5	3,9	1,0	0,0	3,9	2,4	4,4
Липецкая область	0,0	1,0	3,4	1,4	3,8	2,8	4,6	0,9	0,0	1,4
Москва	6,8	8,0	7,4	8,1	5,2	1,7	2,2	2,5	2,7	4,2
Московская область	9,5	7,1	3,1	3,2	5,0	3,7	4,2	6,2	2,9	3,2
Орловская область	10,5	12,0	9,8	10,4	1,5	10,3	14,7	4,4	8,2	5,3
Рязанская область	4,4	7,6	4,3	10,6	12,5	3,6	1,0	1,0	1,5	3,1
Смоленская область	0,0	1,3	1,3	0,6	0,6	0,0	0,6	0,6	0,6	5,0
Тамбовская область	2,3	0,6	1,8	0,6	2,3	0,0	1,2	0,0	0,0	0,6
Тверская область	3,6	3,1	3,1	0,0	14,1	0,8	1,7	3,4	1,3	2,6
Тульская область	0,4	6,0	9,3	2,1	0,8	0,0	2,0	2,0	0,8	0,0
Ярославская область	8,4	23,9	8,5	12,3	14,1	21,8	8,7	15,7	5,0	10,0

ПРИЛОЖЕНИЕ Ж

Таблица Ж.1 – Общая заболеваемость системными поражениями соединительной ткани на 100 тыс. детей 0–17 лет в период с 2012 по 2021 г. в регионах ЦФО РФ

Регион	Год									
	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Белгородская область	12,0	10,4	10,6	11,2	11,7	11,9	11,4	12,8	14,1	17,0
Брянская область	4,5	8,9	8,9	12,4	10,6	9,6	8,3	5,7	5,3	8,1
Владимирская область	10,1	12,1	12,8	14,2	9,6	10,3	11,1	7,6	8,0	8,5
Воронежская область	10,2	8,3	6,3	4,9	73,7	5,5	8,9	7,1	9,8	12,7
Ивановская область	208,8	659,1	821,5	807,4	1061,2	956,4	1408,9	1894,7	2479,9	2611,8
Калужская область	2,4	2,4	2,9	5,7	3,9	3,8	9,1	7,5	4,8	4,2
Костромская область	9,2	7,4	6,4	7,1	14,0	8,5	9,2	9,2	6,2	28,9
Курская обл.	11,9	20,9	8,6	9,9	12,7	10,6	8,7	11,1	14,0	14,1
Липецкая область	8,4	5,9	18,9	18,6	23,5	19,9	23,0	18,9	21,7	21,9
Москва	22,7	23,8	17,8	21,6	25,4	13,0	14,1	21,3	23,9	29,3
Московская область	24,2	18,0	11,7	15,7	12,6	12,0	11,1	15,8	12,3	12,2
Орловская область	18,8	16,6	18,8	19,4	11,8	16,2	22,1	11,1	17,9	15,2
Рязанская область	9,3	13,1	8,1	17,0	17,2	9,3	7,7	8,6	8,1	12,3
Смоленская область	5,8	4,5	9,5	5,0	4,9	5,5	4,9	4,3	5,6	8,1
Тамбовская область	11,0	8,8	9,4	9,9	8,1	9,8	11,6	6,4	5,3	5,4
Тверская область	11,6	7,5	251,6	108,8	90,3	5,9	5,1	9,3	3,4	4,7
Тульская область	9,9	128,1	15,7	5,8	6,6	5,7	6,5	7,7	8,2	6,6
Ярославская область	18,2	33,0	19,3	26,3	25,3	33,2	21,6	32,2	19,9	26,6

ПРИЛОЖЕНИЕ И

Таблица И.1 – Число детей-инвалидов, страдающих юношеским артритом, на 100 тыс. детей 0–17 лет в период с 2012 по 2021 г. в регионах ЦФО РФ

Регион	Год									
	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Белгородская область	13,1	11,5	14,7	11,9	17,4	19,9	21,5	26,6	31,4	27,4
Брянская область	11,6	14,3	14,3	13,8	16,7	16,7	19,3	21,6	26,2	28,3
Владимирская область	19,8	23,4	26,0	22,8	23,3	26,2	29,7	33,8	38,4	43,0
Воронежская область	6,2	6,9	7,7	7,5	9,1	11,2	14,0	15,9	22,7	27,1
Ивановская область	15,1	16,7	14,7	11,2	12,1	12,0	14,1	11,4	18,7	21,1
Костромская область	14,2	13,1	16,1	14,2	14,8	13,1	11,5	15,4	14,7	17,2
Курская область	19,1	18,4	21,2	19,3	21,5	23,2	25,6	26,1	26,6	32,6
Липецкая область	17,3	19,1	19,4	15,8	17,8	20,9	24,0	23,0	27,3	32,6
Москва	15,3	18,2	20,5	25,3	26,7	30,8	29,4	31,3	33,8	38,8
Московская область	13,3	15,1	16,0	16,5	17,7	17,7	22,7	26,9	31,8	33,7
Орловская область	12,8	10,5	18,0	14,9	11,8	17,6	19,1	20,0	25,4	22,0
Рязанская область	12,6	12,5	14,0	16,5	12,5	13,9	16,9	17,8	23,4	21,5
Смоленская область	12,1	14,7	19,0	14,4	11,1	13,4	14,0	25,1	25,3	31,3
Тамбовская область	19,8	18,1	19,9	21,5	20,8	24,2	24,9	29,8	38,3	40,0
Тульская область	15,9	14,5	17,8	18,0	21,8	22,8	29,7	32,6	34,8	39,7
Ярославская область	8,0	10,1	8,5	11,8	11,1	15,1	16,6	21,5	24,0	25,0

ПРИЛОЖЕНИЕ К

Таблица К. 1 – Число детей-инвалидов, страдающих системными поражениями соединительной ткани, на 100 тыс. детей 0–17 лет в период с 2012 по 2021 г. в регионах ЦФО РФ

Регион	Год									
	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Белгородская область	4,5	2,2	2,2	1,4	2,1	2,8	4,2	5,9	6,2	6,9
Брянская область	6,7	5,8	5,4	4,4	4,0	4,8	4,0	2,6	4,4	5,4
Владимирская область	2,5	2,1	2,5	2,0	2,0	2,0	2,8	3,6	3,2	4,5
Воронежская область	1,9	1,6	1,8	2,3	3,3	3,7	3,0	3,7	2,7	3,9
Ивановская область	4,7	5,2	4,0	3,3	3,8	4,4	6,5	6,0	4,9	5,5
Калужская область	5,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Костромская область	1,7	5,7	3,2	0,8	1,6	0,0	1,5	2,3	3,1	5,5
Курская область	5,2	4,6	5,0	6,4	7,8	5,8	6,3	7,3	8,7	7,3
Липецкая область	3,5	3,9	4,9	5,3	5,6	7,0	6,9	8,7	8,3	7,0
Москва	5,1	6,1	6,2	7,5	7,2	7,4	6,8	6,8	7,0	7,7
Московская область	2,4	2,4	2,6	2,5	2,7	2,8	3,3	3,8	4,0	4,6
Орловская область	3,8	2,3	3,0	2,2	3,0	3,7	5,9	9,6	11,2	9,9
Рязанская область	2,7	2,2	2,7	2,1	2,6	3,1	2,6	4,1	7,6	5,6
Смоленская область	1,9	1,3	4,4	3,1	2,5	3,7	1,8	3,1	2,5	6,3
Тамбовская область	2,9	5,8	5,3	5,2	6,3	5,8	5,8	6,4	7,7	5,4
Тверская область	6,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Тульская область	3,4	3,8	4,2	3,8	2,9	2,4	3,7	3,3	4,5	3,7
Ярославская область	2,8	4,1	4,9	3,5	4,7	3,8	7,9	6,6	5,0	5,8

ПРИЛОЖЕНИЕ Л

Таблица Л.1 – Классификационные критерии системной красной волчанки (SLICC, 2012 г.)

Клинические критерии
Острое, активное поражение кожи (сыпь на скулах (не учитываются дискоидные высыпания, буллезные высыпания, токсический эпидермальный некроз как вариант СКВ, макулопапулезная сыпь, фотосенсибилизация: – кожная сыпь, возникающая в результате реакции на солнечный свет, или – подострая кожная волчанка (неиндурированные псориазоформные и/или круговые полициклические повреждения, которые проходят без образования рубцов, но с возможной поствоспалительной депигментацией или телеангиэктазиями)
Тромбоцитопения $<100 \cdot 10^9/\text{л}$ по крайней мере один раз (в отсутствие других причин, таких как лекарства, портальная гипертензия и тромботическая тромбоцитопеническая пурпура)
Артрит (синовит с вовлечением 2-х или более суставов, характеризующийся отеком или выпотом, или болезненность 2-х или более суставов и утренняя скованность по крайней мере 30 минут)
Лейкопения $<4,0 \cdot 10^9/\text{л}$ по крайней мере один раз (в отсутствие других причин, таких как синдром Фелти, лекарственные и портальная гипертензия), или лимфопения $<1,0 \cdot 10^9/\text{л}$ по крайней мере один раз
Гемолитическая анемия
Хроническая кожная волчанка (классическая дискоидная сыпь, локализованная (выше шеи) или генерализованная (выше и ниже шеи), гипертрофические (бородавчатые) поражения кожи, панникулит, поражение слизистых оболочек, отечные эритематозные бляшки на туловище, капилляриты (красная волчанка обморожения, Гатчинсона, проявляющаяся поражением кончиков пальцев, ушных раковин, пяточных и икроножных областей), дискоидная красная волчанка по типу красного плоского лишая, или overlap)
Поражение почек (соотношение уровня белок/креатинин (или суточная протеинурия) в моче более 500 мг белка за 24 ч, или эритроциты в моче 5 или более, или цилиндры в моче 5 или более)
Серозит (типичный плеврит в течение более чем 1 дня, или плевральный выпот, или шум трения плевры, типичная перикардальная боль (боль в положении лежа, купируемая в положении сидя с наклоном вперед) в течение более чем 1 дня, или перикардальный выпот, или шум трения перикарда, или электрокардиографические признаки перикардита, в отсутствие следующих причин, таких как инфекция, уремия и перикардит Дресслера)
Язвы слизистых оболочек (в отсутствие следующих причин, таких как васкулит, болезнь Бехчета, инфекция вируса герпеса, воспалительные заболевания кишечника, реактивный артрит и употребление кислых пищевых продуктов): ротовой полости (неба, щек, языка), носовой полости
Нерубцовая алопеция (диффузное истончение волос или повышенная хрупкость волос с видимыми обломанными участками в отсутствие следующих причин, таких как очаговая алопеция, лекарственная, вследствие дефицита железа, и андрогенная)

Продолжение Таблицы Л.1

Клинические критерии
Нейропсихические поражения (эпилептический приступ, психоз, моно-/полиневрит (в отсутствие других причин, таких как первичный васкулит), миелит, патология черепно-мозговых нервов/периферическая нейропатия (в отсутствие других причин, таких как первичный васкулит, инфекции и сахарный диабет), острое нарушение сознания (в отсутствие других причин, в том числе токсических/метаболических, уремии, лекарственных))
Иммунологические критерии
Антинуклеарный фактор выше уровня диапазона референс-лаборатории
Антитела к двуспиральной ДНК выше уровня диапазона референс-лаборатории (или > 2-кратного увеличения методом ELISA)
Антифосфолипидные антитела положительные, определенные любым из следующих способов: положительный волчаночный антикоагулянт, ложноположительная реакция Вассермана, средний или высокий титр антител к кардиолипину уровня (IgA, IgG или IgM), положительный результат теста на анти-2-гликопротеин I (IgA, IgG или IgM)
Наличие Anti-Sm (антитела к ядерному антигену Sm)
Низкий комплемент (низкий C3, C4, или низкий CH50)
Положительная реакция Кумбса при отсутствии гемолитической анемии
Для установления диагноза у пациента необходимо наличие не менее 4 критериев, из которых 1 должен быть клинический и 1 иммунологический (любой из следующих лабораторных показателей: <i>a</i> -ДНК, АНФ, Sm, aКЛ, C3, C4)

ПРИЛОЖЕНИЕ М

Таблица М.1 – Комплексная оценка активности красной волчанки по шкале SELENA-SLEDAI

Проявление	Балл
Высыпания	2
Артрит	4
Повышение уровня АТ к dsДНК	2
Протеинурия	4
Низкий уровень комплемента	2
Лейкопения	1
Лихорадка	1
Тромбоцитопения	1
Головная боль	8
Перикардит	2
Васкулит	8
Алоpecia	2
Органические мозговые синдромы	8
Нарушение мозгового кровообращения	8
Гематурия	4
Пиурия	4
Плеврит	2
Зрительные нарушения	8

ПРИЛОЖЕНИЕ Н

Таблица Н.1 – Классификационные критерии юношеской системной склеродермии (F. Zullian et al., 2007)

Критерии диагноза ЮССД	
Большой критерий: проксимальная склеродерма/индурация кожи	
Малые критерии	
Кожные проявления	Склеродактилия
Периферические сосуды	Синдром Рейно Типичные изменения при капилляроскопии Дигитальные язвы
Поражение ЖКТ	Дисфагия Гастроэзофагеальный рефлюкс
Поражение сердца	Аритмия Сердечная недостаточность
Поражение почек	Острый склеродермический криз Впервые развившаяся АГ
Поражение легких	Легочный фиброз (КТ высокого разрешения / рентгенография) Снижение диффузионной способности легких <80% Легочная гипертензия
Неврологические проявления	Нейропатия Синдром запястного канала
Костно-мышечная система	Крепитация сухожилий Артрит Миозит
Лабораторные маркеры	Антитела к РНК-полимеразе I и III Антитела к РНК-полимеразе I и III Специфичные для ССД аутоантитела (антицентромерные, анти-Scl-70, антифибрилярные, анти-PM-Scl; антифибриллиновые, или антитела к РНК-полимеразе I и III)
Для установления диагноза у пациента в возрасте младше 16 лет необходимо сочетание большого критерия (проксимальной склеродермы) и как минимум 2-х из 20 малых критериев	

ПРИЛОЖЕНИЕ П

Таблица П.1 – Классификационные критерии юношеского дерматомиозита (К. Tanimoto et al., 1995)

Критерии	Характеристика
Кожные изменения	1. Гелиотропная сыпь (красно-фиолетовая отечная эритема на верхних веках) 2. Симптом Готтрона (красно-фиолетовая кератотическая атрофическая эритема на разгибательных поверхностях суставов пальцев) 3. Эритема на разгибательной поверхности суставов (приподнятая красно-фиолетовая эритема над локтями и коленями)
Признаки полимиозита	1. Проксимальная мышечная слабость верхних или нижних конечностей, прогрессирующая в течение нескольких недель или месяцев, в сочетании с дисфагией/поражением дыхательной мускулатуры или при их отсутствии 2. Повышение уровня КФК или альдолазы в сыворотке крови 3. Мышечная боль (пальпаторная или спонтанная) 4. Положительные анти-Jo-1-антитела (гистидил-тРНК-синтетаза) 5. Миогенные изменения на ЭМГ (короткая продолжительность, полифазные потенциалы моторных единиц со спонтанными фибрилляционными потенциалами) 6. Недеструктивный артрит или артралгии 7. Системные признаки воспаления (температура тела выше 37 °С в подмышечной области, повышение уровня СРВ или СОЭ >20 мм/ч) 8. Морфологическое подтверждение мышечного воспаления (воспалительная инфильтрация скелетных мышц с дегенерацией или некрозом, активный фагоцитоз, активная регенерация)
Диагноз дерматомиозита может быть установлен при наличии как минимум 1-го из кожных критериев в сочетании с 4 критериями полимиозита	

ПРИЛОЖЕНИЕ Р

Таблица Р.1 – Обеспеченность педиатрами участковыми на 10 000 детей от 0 до 17 лет в период с 2012 по 2021 г. в регионах ЦФО РФ

Регион	Год									
	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Белгородская область	9,7	9,3	9,4	9,7	9,1	8,8	6,6	6,9	7,0	7,0
Брянская область	10,6	10,2	10,1	10,1	9,9	10,1	10,2	9,8	9,8	9,8
Владимирская область	9,5	9,2	9,0	9,2	8,3	8,6	8,4	8,3	9,2	8,7
Воронежская область	9,5	8,8	9,2	9,2	8,8	9,5	9,9	10,2	10,1	10,1
Ивановская область	10,7	10,4	10,5	10,1	9,7	10,2	10,4	11,0	10,8	10,5
Калужская область	10,0	9,5	9,7	9,8	9,7	9,2	9,1	8,7	8,5	8,0
Костромская область	9,8	9,5	9,3	9,3	9,3	9,5	9,1	9,3	8,8	8,2
Курская область	8,6	8,1	8,1	8,5	8,5	9,2	9,9	9,9	10,6	9,9
Липецкая область	9,0	8,7	8,4	8,3	7,8	7,8	7,3	7,6	7,8	7,4
Москва	9,4	8,9	8,8	8,8	8,4	9,1	9,4	9,8	10,2	10,0
Московская область	9,9	9,5	9,4	9,6	8,8	9,0	9,0	9,8	9,7	9,7
Орловская область	8,4	8,3	8,5	8,3	7,6	7,9	8,6	8,5	8,8	8,4
Рязанская область	11,2	10,4	10,2	10,0	9,2	9,5	9,6	9,9	10,2	9,6
Смоленская область	10,2	9,7	9,5	9,3	9,0	9,4	10,5	11,0	10,3	10,5
Тамбовская область	9,5	8,7	9,0	8,9	8,5	8,3	8,6	8,4	9,0	9,2
Тверская область	8,6	8,8	8,8	8,9	9,1	9,5	9,7	9,9	9,5	8,8
Тульская область	8,6	7,8	8,4	8,1	7,8	8,3	8,1	7,4	7,2	7,4
Ярославская область	10,8	10,5	10,6	11,0	10,6	11,0	10,8	11,2	11,2	11,3

ПРИЛОЖЕНИЕ С

Таблица С.1 – Число посещений врача-ревматолога на 100 тыс. детей от 0 до 17 лет в период с 2012 по 2021 г. в регионах ЦФО РФ

Регион	Год									
	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Белгородская область	863	915	990	694	952	1029	1113	1142	1001	980
Брянская область	18	13	11	5	8	1	6	6	137	2
Владимирская область	167	145	255	228	94	53	4	2	1	41
Воронежская область	951	1004	785	743	786	874	367	382	390	586
Ивановская область	520	344	455	379	75	59	140	362	262	423
Калужская область	0	13	2	31	2	0	168	342	314	369
Костромская область	1346	0	0	0	0	0	0	0	805	972
Курская область	283	862	772	880	989	981	927	1209	505	1128
Липецкая область	684	721	735	793	569	829	731	409	301	342
Москва	392	427	592	1094	851	809	870	908	794	782
Московская область	97	315	206	266	117	114	137	155	113	165
Орловская область	7	5	385	332	250	376	680	0	563	1117
Рязанская область	0	0	0	0	0	0	190	0	0	0
Смоленская область	40	0	0	1001	976	550	594	289	0	810
Тамбовская область	42	41	543	549	478	622	567	529	605	769
Тверская область	2	3	1	0	0	1	3	82	169	189
Тульская область	3957	2717	2982	3965	3302	1800	886	84	200	418
Ярославская область	533	421	336	313	200	253	545	637	448	522

ПРИЛОЖЕНИЕ Т

Таблица Т.1 – Среднегодовое число коек ревматологических на 100 тыс. детей от 0 до 17 лет в период с 2012 по 2021 г. в регионах ЦФО РФ

Регион	Год							
	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Белгородская область	4,8	5,1	5,0	5,6	4,2	3,8	3,4	3,8
Брянская область	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	2,2	2,2	2,2
Владимирская область	0,0	0,0	0,0	2,0	2,4	2,4	2,8	3,2
Воронежская область	7,4	9,8	9,6	8,7	8,4	8,3	8,3	8,3
Ивановская область	1,7	2,8	2,2	1,1	1,1	1,6	1,6	2,2
Калужская область	0,0	0,0	0,0	0,0	1,1	0,5	0,0	0,0
Костромская область	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	2,3	0,8
Курская обл.	4,5	4,5	4,9	4,8	6,8	7,3	4,8	4,9
Липецкая область	3,4	3,3	3,3	4,6	4,6	4,6	4,2	4,2
Москва	0,5	0,8	1,3	1,2	2,1	2,3	2,4	2,4
Московская область	0,6	0,0	0,0	0,0	1,4	1,3	1,5	1,6
Орловская область	6,8	5,2	5,9	5,1	7,4	7,4	6,0	4,6
Рязанская область	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Смоленская область	3,2	2,5	2,5	2,4	2,4	2,5	2,5	2,5
Тамбовская область	1,2	2,3	1,7	3,5	2,9	3,5	2,9	1,8
Тверская область	0,0	0,0	0,0	1,7	1,7	1,7	1,7	1,7
Тульская область	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	2,0	2,1
Ярославская область	0,0	0,0	0,0	0,0	0,4	2,1	2,1	2,1

ПРИЛОЖЕНИЕ У

Таблица У.1 – Численность детей (0–17 лет) в зависимости от пола и региона проживания на 1 января 2021 года

Регион	Мужчины	Женщины	Соотношение мужчин и женщин
Тамбовская область	87105	81594	1,07
Брянская область	115510	108922	1,06
Белгородская область	149054	140603	1,06
Московская область	796428	752277	1,06
Владимирская область	127726	120686	1,06
Москва	1124815	1063418	1,06
Рязанская область	100843	95365	1,06
Смоленская область	82854	78415	1,06
Липецкая область	110732	104941	1,06
Курская область	105981	100464	1,05
Орловская область	68203	64697	1,05
Воронежская область	210481	199671	1,05
Тульская область	124792	118428	1,05
Ярославская область	123635	117491	1,05
Ивановская область	92908	88374	1,05
Тверская область	119710	114156	1,05
Костромская область	65941	62893	1,05
Калужская область	96257	91911	1,05

ПРИЛОЖЕНИЕ Ф**Анкета для главного внештатного детского специалиста-ревматолога**

1. Укажите Ваш регион _____.
2. Укажите Ваш стаж работы по специальности «ревматология»
 - 5 лет и менее
 - 6–10 лет
 - 11–15 лет
 - более 20 лет
3. Укажите Ваш стаж работы в должности главного внештатного детского специалиста-ревматолога
 - 5 лет и менее
 - 6–10 лет
 - более 10 лет
4. Укажите имеющуюся у Вас квалификационную категорию
 - квалификационная категория отсутствует
 - вторая
 - первая
 - высшая
5. Укажите имеющуюся у Вас ученую степень
 - ученая степень отсутствует
 - к.м.н.
 - д.м.н.
6. Имеется ли в Вашем регионе Положение о деятельности главного внештатного специалиста?
 - да
 - нет
 - не знаю
7. Если на предыдущий вопрос Вы ответили утвердительно, то знакомы ли Вы с содержанием данного Положения?
 - да
 - нет

8. Имеется ли в Вашем регионе организационно-методический отдел по детской ревматологии?

- да
- нет

9. Ведется ли в Вашем регионе регистр или реестр пациентов (детского возраста) с ревматическими заболеваниями?

- да
- нет

10. Как часто Вы проводите анализ заболеваемости ревматической патологией в Вашем регионе?

- ежегодно
- 1 раз в 2–3 года
- 1 раз в 4–5 лет
- 1 раз в 6–10 лет
- не провожу

11. Как часто Вы проводите образовательные мероприятия для ревматологов в Вашем регионе?

- ежегодно
- 1 раз в 2–3 года
- 1 раз в 4–5 лет
- 1 раз в 6–10 лет
- не провожу

12. Как часто Вы проводите образовательные мероприятия для педиатров в Вашем регионе?

- ежегодно
- 1 раз в 2–3 года
- 1 раз в 4–5 лет
- 1 раз в 6–10 лет
- не провожу

13. Как часто Вы проводите контроль оказания медицинской помощи, оказываемой ревматологами амбулаторно?

- несколько раз в год
- 1 раз в год
- 1 раз в 2–5 лет
- не провожу

14. Как часто Вы проводите контроль оказания медицинской помощи, оказываемой ревматологами стационарно?

- несколько раз в год
- 1 раз в год
- 1 раз в 2–5 лет
- не провожу

15. Как часто Вы проводите контроль оказания медицинской помощи, оказываемой педиатрами амбулаторно?

- несколько раз в год
- 1 раз в год
- 1 раз в 2–5 лет
- не провожу

16. Как часто Вы проводите контроль оказания медицинской помощи, оказываемой педиатрами стационарно?

- несколько раз в год
- 1 раз в год
- 1 раз в 2–5 лет
- не провожу

17. Принимаете ли Вы участие в разработке нормативно-правовой документации, регулирующей оказание медицинской помощи в Вашем регионе?

- да
- нет

18. Имеется ли в Вашем регионе алгоритм маршрутизации пациентов при подозрении на ревматическое заболевание?

- да
- нет

19. Если на предыдущей вопрос Вы ответили утвердительно, то ознакомлены ли врачи-педиатры с данным алгоритмом?

- да
- нет

ПРИЛОЖЕНИЕ X

Положение

о главном внештатном детском специалисте-ревматологе

1. Настоящее Положение регламентирует деятельность главных внештатных детских специалистов-ревматологов.

2. Деятельность главных внештатных детских специалистов-ревматологов осуществляется под непосредственным руководством руководителя Органа управления здравоохранением региона (далее – Управление) и под функциональным руководством главного внештатного детского специалиста-ревматолога Федерального округа и главного внештатного детского специалиста-ревматолога Министерства здравоохранения Российской Федерации.

3. Деятельность главных внештатных детских специалистов-ревматологов осуществляется в соответствии с законодательством Российской Федерации, нормативно-правовыми актами региона, в котором осуществляется деятельность, настоящим Положением на добровольных началах.

4. Основными задачами главного внештатного детского специалиста-ревматолога являются:

- участие в определении стратегии развития и тактических решений по ее реализации, направленных на совершенствование медицинской помощи детскому населению региона, страдающему ревматическими заболеваниями;
- изучение и распространение новых форм медицинских технологий, направленных на диагностику и лечение ревматических заболеваний у детей;
- подготовка проектов нормативно-правовых актов, регулирующих оказание медицинской помощи детям по профилю «ревматология»;
- проведение конференций, научно-практических семинаров, посвященных проблематике ревматических заболеваний у детей для врачей первичного звена;

- внедрение порядков и стандартов оказания медицинской помощи детям по профилю «ревматология» в регионе;
- иные мероприятия, предусмотренные законодательством.

5. Основными функциями главного внештатного детского специалиста-ревматолога являются:

- анализ информации о состоянии детской ревматологической службы региона, изучение отечественного и зарубежного опыта в области организации здравоохранения, медицинских технологий и методов профилактики, диагностики и лечения ревматических заболеваний, медицинской реабилитации, оптимизации коечного фонда, формирования кадровой политики;
- подготовка предложений по оптимизации процессов оказания медицинской помощи детям с ревматическими заболеваниями в регионе;
- проведение регулярного (ежегодного) анализа заболеваемости ревматической патологией среди детей (0–17 лет) в регионе;
- подготовка предложений по разработке нормативных правовых и иных актов, в том числе программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, клинических рекомендаций (протоколов лечения), критериев оценки качества медицинской помощи, порядков оказания медицинской помощи и стандартов медицинской помощи, форм учетной и отчетной медицинской документации;
- представление предложений для руководства Управления о подготовке ревматологов для обеспечения государственных медицинских организаций специалистами;
- подготовка предложений по совершенствованию методов профилактики, диагностики и лечения ревматических заболеваний и их реабилитации;
- предоставление показателей по формам федерального и отраслевого статистического наблюдения главному внештатному детскому специалисту-ревматологу Федерального округа и главному внештатному детскому специалисту-ревматологу Министерства здравоохранения Российской Федерации;

- оказание консультативной помощи специалистам медицинских организаций по вопросам выработки тактики ведения пациентов с ревматическими заболеваниями, определение показаний для направления пациентов в Федеральные клинические центры в порядке, установленном правовыми актами Министерства здравоохранения Российской Федерации и регионального Управления здравоохранения;

- участие в телемедицинских консультациях по вопросам тактики ведения сложных пациентов в медицинских организациях региона;

- подготовка ежегодных обзоров по состоянию и развитию медицинской помощи детям по профилю «ревматология» в регионе;

- разработка и согласование технических заданий на закупку лекарственных препаратов для детей региона по профилю «ревматология».

6. Главный внештатный детский специалист-ревматолог имеет право:

- вносить для рассмотрения Управлением перечня мероприятий по совершенствованию организации оказания медицинской помощи профильного направления в регионе;

- подготавливать и участвовать совместно со специалистами Управления в областных совещаниях, научно-практических конференциях и семинарах;

- осуществлять взаимодействие с главными врачами государственных учреждений здравоохранения региона;

- получать медицинские статистические данные по профилю службы;

- оказывать медицинскую помощь пациентам, в том числе осуществлять выезды для консультаций и оказания медицинской помощи;

- запрашивать и получать необходимую для работы информацию;

- вести собственное делопроизводство;

- принимать участие в подготовке решений коллегий, аппаратных совещаний, приказов и методических писем Управления, предложений руководству Управления и других материалов по развитию и совершенствованию профильной детской ревматологической службы, а также в подготовке и

проведении научно-практических конференций, семинаров, заседаний научно-медицинских обществ, дней специалистов и т. д.;

- принимать участие в комплексных плановых и внеплановых проверках работы медицинских учреждений по профилю «ревматология», проводимых Управлением, и представлять свои заключения и рекомендации;

7. Главный внештатный детский специалист-ревматолог организует свою работу по ежегодному плану, согласованному с департаментом здравоохранения региона, а также с главным внештатным детским специалистом-ревматологом Федерального округа и работодателем по основному месту работы специалиста.

8. Главный внештатный детский специалист-ревматолог несет ответственность за исполнение обязанностей, возложенных на него настоящим Положением, в соответствии с действующим законодательством.

ПРИЛОЖЕНИЕ Ц

Перечень показаний для консультации детского специалиста-ревматолога

1. Ювенильный идиопатический артрит в дебюте, обострении, а также 1 раз в 3 месяца с целью оценки эффективности и безопасности проводимой терапии.
2. Системная красная волчанка в дебюте, обострении, а также 1 раз в 3 месяца с целью оценки эффективности и безопасности проводимой терапии.
3. Системная склеродермия в дебюте, обострении, а также 1 раз в 3 месяца с целью оценки эффективности и безопасности проводимой терапии.
4. Юношеский дерматомиозит в дебюте, обострении, а также 1 раз в 3 месяца с целью оценки эффективности и безопасности проводимой терапии.
5. Реактивный артрит.
6. Эпизоды периодической лихорадки свыше 38 °С.
7. Хронический мультифокальный (многоочаговый) остеомиелит.
8. Неспецифический аортоартериит в дебюте после выписки из стационара, а также 1 раз в 3 месяца с целью оценки эффективности и безопасности проводимой терапии.
9. Узелковый полиартериит в дебюте после выписки из стационара, а также 1 раз в 3 месяца с целью оценки эффективности и безопасности проводимой терапии.
10. Гранулематоз Вегенера в дебюте после выписки из стационара, обострении, а также 1 раз в 3 месяца с целью оценки эффективности и безопасности проводимой терапии.
11. Ig-A васкулит в дебюте после выписки из стационара, обострении, а также 1 раз в 3 месяца с целью оценки эффективности и безопасности проводимой терапии.
12. Синдром Кавасаки в остром периоде после выписки из стационара, а также 1 раз в 6 месяцев с целью исключения развития осложнений.

ПРИЛОЖЕНИЕ III

Алгоритм первичной диагностики перед консультацией детского специалиста-ревматолога

Пациент с подозрением на дебют ревматического заболевания
↓
Врач-педиатр участковый Врач – узкий специалист
↓
Предварительное обследование:
Обязательный минимум:
1. Общий клинический анализ крови с СОЭ.
2. Общий анализ мочи.
3. Б/х анализ крови (СРБ, РФ, АСЛ-О, мочевая кислота).
4. Консультация офтальмолога с осмотром глазного дна на щелевой лампе.
Дополнительно:
◆ Антинуклеарный фактор на her2 (при возможности проведения медицинской организацией).
◆ При наличии отека суставов, ограничения объема движений – УЗИ пораженных суставов.
◆ При наличии боли в коленных суставах при приседании, ходьбе по лестнице – Рентгенография коленных суставов (на консультации пациенту необходимо иметь при себе снимки).
Консультация ревматолога только после консультации ортопеда и исключения болезни Осгуда – Шлаттера!
◆ При боли в спине (особенно внизу спины и ягодицах) + в крупных суставах (тазобедренные, коленные, голеностопные) – МРТ крестцово-подвздошных сочленений в режиме STIR T2.
↓
Врач-педиатр участковый Врач – узкий специалист
↓
<i>Направляющий диагноз</i> (по результатам осмотра и данных лабораторного обследования)
↓
Детский специалист-ревматолог

ПРИЛОЖЕНИЕ III

Перечень показаний для госпитализации в ревматологическое отделение либо на ревматологические койки в непрофильном отделении

1. Ювенильный идиопатический артрит в дебюте, обострении, а также 1 раз в 6–12 месяцев с целью оценки эффективности и безопасности проводимой терапии.
2. Системная красная волчанка в дебюте, обострении, а также 1 раз в 3–6 месяцев с целью оценки эффективности и безопасности проводимой терапии.
3. Системная склеродермия в дебюте, обострении, а также 1 раз в 3–6 месяцев с целью оценки эффективности и безопасности проводимой терапии.
4. Юношеский дерматомиозит в дебюте, обострении, а также 1 раз в 3–6 месяцев с целью оценки эффективности и безопасности проводимой терапии.
5. Острая ревматическая лихорадка.
6. Неспецифический аортоартериит в дебюте, обострении, а также 1 раз в 3–6 месяцев с целью оценки эффективности и безопасности проводимой терапии.
7. Узелковый полиартериит в дебюте, обострении, а также 1 раз в 3–6 месяцев с целью оценки эффективности и безопасности проводимой терапии.
8. Гранулематоз Вегенера в дебюте, обострении, а также 1 раз в 3–6 месяцев с целью оценки эффективности и безопасности проводимой терапии.
9. Ig-A васкулит в дебюте, обострении, а также 1 раз в 3–6 месяцев с целью оценки эффективности и безопасности проводимой терапии.
10. Синдром Кавасаки в остром периоде.
11. Системные васкулиты в дебюте, обострении, а также 1 раз в 3–6 месяцев с целью оценки эффективности и безопасности проводимой терапии.
12. Реактивные артриты, имеющие затяжное течение 4 недели и более с низким ответом на терапию в амбулаторных условиях.
13. Другие ревматические заболевания в период верификации диагноза и определения лечебной тактики.
14. Появление или подозрение на развитие серьезных осложнений заболевания.

15. Неэффективность проводимой базисной или генно-инженерной биологической терапии или развитие непереносимости проводимого лечения.
16. Необходимость в инфузионном введении генно-инженерной биологической терапии по поводу ревматического заболевания.
17. Лихорадка неясного генеза, если ее ревматическая природа представляется возможной.

ПРИЛОЖЕНИЕ Э

Таблица Э.1 – Алгоритм диспансерного наблюдения за детьми с ревматическими заболеваниями

Мероприятие	Группа ДН № 1	Группа ДН № 2	Группа ДН № 3
Общий анализ крови с определением СОЭ	1 р./мес.	1 р./ 3 мес.	1 р./12 мес.
Общий анализ мочи	1 р./мес.	1 р./ 3 мес.	1 р./12 мес.
Биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ, мочевины, креатинин)	1 р./мес.	1 р./3 мес.	1 р./12 мес.
Иммунология (СРБ, РФ, общие иммуноглобулины А, М, G)	1 р./3 мес.	1 р./3 мес.	1 р./12 мес.
R-Манту/Диаскинтест	1р./6 мес.	1р./12 мес.	1 р./12 мес.
КТ ОГК/Рентгенография ОГК	1р./6 мес.	1р./12 мес.	1 р./12 мес.
Консультация офтальмолога с осмотром через щелевую лампу	1 р./3–6 мес.	1 р./3–6 мес.	1 р./12 мес.
Консультация детского специалиста ревматолога	1 р./3 мес.	1 р./3–6 мес.	1 р./12 мес.
Консультация отоларинголога, стоматолога (санация очагов хронической инфекции)	1 р./12 мес.	1 р./12 мес.	1 р./12 мес.
Санаторно-курортное лечение в период стойкой клинико-лабораторной ремиссии (ревматологический профиль)	1 р./12 мес.	1 р./12 мес.	1 р./12 мес.
Стационарное лечение	По показаниям (при необходимости коррекции терапии)		По показаниям (при обострении)