ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Ломакина Ольга Леонидовна

«Общероссийский регистр пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом» - эффективный инструмент мониторинга заболевания и медицинской помощи

14.01.08 – Педиатрия

Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, чл.-корр. РАН
профессор Е.И. Алексеева

Москва – 2016 год

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений …… 4

Введение ……... ..5

Глава 1. Обзор литературы ……..……..... .. 11

1.Общая характеристика..……..... . 11

2. Системный ювенильный идиопатический артрит

2.1. Определение и диагностические критерии ……..... 11

2.2. Эпидемиология сЮИА ……..... 12

2.3. Этиология и патогенез сЮИА 13

2.4 Классификация сЮИА ……..... 14

2.5 Диагностика сЮИА ……..... 14

2.6 Лечение сЮИА ……..... 15

2.7. Течение и прогноз сЮИА ……..... . 17

3. Мониторинг пациентов сЮИА ……..... 19

Глава 2. Материалы и методы исследования ……..... 27

Глава 3. Особенности системного ЮИА у детей, включенных в Общероссийский регистр

3.1 Демографическая и клиническая характеристика пациентов сЮИА ……..... 32

3.2. География регистрации пациентов с сЮИА …….....33

3.3. Триггерные факторы сЮИА …….....35

3.4. Наследственный анамнез по ревматическим болезням у пациентов сЮИА …… 36

3.5. Особенности дебюта сЮИА ……..... 37

Глава 4. Медицинская помощь детям с сЮИА, включенных в Общероссийский регистр

4.1 Стационары, в которые госпитализировались дети после дебюта сЮИА ……..... 40

4.2 Диагнозы, которые устанавливались пациентам до верификации диагноза сЮИА ……..... 41

4.3. Длительность периода между дебютом заболевания и верификацией диагноза у пациентов с сЮИА……..... 42

4.4. Госпитализация пациентов с сЮИА в специализированные ревматологическое отделения федеральных и региональных центров. ……..... 45

Глава 5. Лекарственная терапия у пациентов с сЮИА, включенных в Общероссийский регистр.

5.1. Лекарственная терапия до верификации диагноза ……..... 55

5.2. Лекарственная терапия после верификации диагноза…..... 56

5.2.1. Нестероидные противовоспалительные препараты..... 57

.2.2. Глюкокортикоиды …… 58

5.2.3. Иммунодепрессанты ……..... 61

5.2.4. Генно-инженерные биологические препараты..... .66

Клинические примеры……..... ….. 74

Заключение ……..... 83

Выводы……..... 97

Практические рекомендации…… 98

Список литературы 99

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ЮИА - ювенильный идиопатический артрит

сЮИА – системный ювенильный идиопатический артрит

ИЛ – интерлейкин

$АКР_{педи}$ – педиатрические критерии эффективности терапии Американский колледж ревматологов

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

НЯ – нежелательные явления

ОРИ – острая респираторная инфекция

РА – ревматоидный артрит

РФ – Российская Федерация

ФЦ - Федеральный центр

РЦ - Региональный центр

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

ФНО α – фактор некроза опухолей альфа

CHAQ – the Childhood Health Assessment Questionnaire (опросник для оценки функциональной недостаточности у детей с ревматическими заболеваниями)

САМ – синдром активации макрофагов

МТ – метотрексат

ГК - глюкортикостероиды

ГИБП - генно-инженерные биологические препараты

ЦиА - циклоспорин А

ILAR – International League of Associations for Rheumatology (Международная лига ревматологических ассоциаций)

FDA - Food and Drug Administration (Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов)

JADAS – Juvenile Arthritis Disease Activity Score (Индекс активности ювенильного идиопатического артрита)

ВВЕДЕНИЕ.

Актуальность.

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) – заболевание неустановленной причины, длительностью более 6 недель, развивающееся у детей в возрасте до 16 лет при исключении другой патологии суставов [7,17,44].

Системный ЮИА (сЮИА) – наиболее редкий и тяжелый вариант заболевания, он характеризуется развитием опасных для жизни внесуставных проявлений (фебрильной лихорадки, серозита, васкулита и др.), полиорганной недостаточности, деструктивного артрита; ранней инвалидизацией, снижением качества жизни детей и их семей [12, 44, 65].

Распространенность сЮИА в Европе составляет 0,3 – 0,8 на 100000 детей в возрасте до 16 лет. Доля сЮИА в структуре юношеского артрита составляет- от 5% до 15% в Северной Америке и Европе, 50% - в Японии (Япония) [8,14].

По данным официальной статистики в Российской Федерации на 1 января 2015 г. зарегистрировано 17300 детей с ЮИА. В Регистре Министерства здравоохранения Российской Федерации (РФ) зарегистрированы 963 ребенка с сЮИА, что составляет 5,6% в структуре юношеского артрита в РФ.

У большинства детей сЮИА характеризуется неблагоприятным прогнозом. У 50% пациентов заболевание непрерывно рецидивирует, сопровождается прогрессирующим деструктивным полиартритом и функциональной недостаточностью [65,75]. У больных, длительно получающих глюкокортикоиды, развиваются осложнения, такие как нанизм, артериальная гипертензия, кортикостероидная зависимость, катаракта. Смертность от сЮИА составляет 1% в Европе и менее 0,5% в Северной Америке.

Прогноз пациентов с сЮИА зависит в первую очередь от качества оказания детям медицинской помощи (своевременного проведения обследования, установления диагноза и назначения адекватной противоревматической терапии в специализированном ревматологическом отделении, а также наблюдения детей на всем протяжении болезни).

В настоящее время мониторинг пациентов в реальной клинической практике осуществляется на основе Регистров больных.

Регистр – это система клинического мониторинга популяции пациентов, объединенных по признаку заболевания или проводимой терапии, с момента постановки диагноза и до исхода заболевания, позволяющая наблюдать и анализировать ведение больных в реальной клинической практике в течение продолжительного времени. На современном этапе основной задачей большинства регистров является оценка эффективности и безопасности иммунодепрессантов и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Анализ особенностей заболевания и медицинской помощи у детей с ЮИА в их задачу, как правило, не входит [11, 19, 22, 47, 48,51,53].

Учитывая все вышеизложенное, было инициировано проведение настоящего исследования.

Цель работы: изучить эффективность применения электронной базы данных «Общероссийский регистр пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом» - как инструмента многолетнего мониторинга заболевания и медицинской помощи у детей с сЮИА.

Задачи:

1. Разработать карту для электронной базы данных «Общероссийский регистр пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом».
2. Установить особенности сЮИА у пациентов, включенных в Общероссийский регистр.
3. Провести анализ медицинской помощи детям с сЮИА по данным Общероссийского регистра.
4. Проанализировать лекарственную терапию до и после верификации диагноза у пациентов с сЮИА, включенных в Общероссийский регистр.
5. Провести многолетний (с 2002 по 2015 гг.) сравнительный анализ медицинской помощи детям с сЮИА по данным Общероссийского регистра.

Научная новизна.

Впервые установлено, что электронная база данных «Общероссийский регистр пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом» представляет собой эффективный и надежный инструмент мониторинга заболевания и медицинской помощи у детей с сЮИА от момента его дебюта и установления диагноза в течение продолжительного времени в реальной клинической практике.

Впервые по данным Общероссийского регистра выявлены особенности системного ювенильного идиопатического артрита. Показано, что:

- большинство детей с системным ЮИА (57,7%) зарегистрированы в Центральном и Приволжском федеральных округах, наименьшее число - в Дальневосточном и Северно-Западном округах; гендерные различия в частоте системного ЮИА отсутствовали (p=0,000); у 90% детей на момент включения в регистр был диагностирован «поздний» ЮИА длительностью более 2-х лет (Me 6,0 лет); наследственная предрасположенность и триггерные факторы не выявлялись у 90 и 60% пациентов, соответственно; у одной трети детей сЮИА манифестировал после бактериальной или вирусной инфекции;

- для системного ЮИА характерен острый дебют в возрасте до 5 лет у двух третей пациентов с опасными для жизни системными проявлениями: фебрильной лихорадкой - у всех детей, типовой пятнистой сыпью и гепато- и/или спленомегалией – у половины и 40%, соответственно, лимфаденопатией - у одной трети, серозитом - у 15%, отсутствием суставного синдрома, что затрудняет верификацию диагноза на ранних стадиях болезни, - у 55,5% детей.

Впервые в Российской Федерации по данным регистра проведен анализ реального состояния медицинской помощи детям с системным ЮИА. Установлено что:

- подавляющее большинство (85%) пациентов после манифестации признаков системного ЮИА госпитализировались в непрофильные отделения городских, областных, краевых больниц, не специализирующихся на диагностике и лечении ревматических болезней у детей; из них половина - в

педиатрические, более одной трети - в инфекционные, а также дерматологические, хирургические и онкологические отделения; в кардиологические и ревматологические отделения госпитализировались лишь 13% и 2% пациентов, соответственно;

- диагноз системного ЮИА у большинства пациентов устанавливался в поздние сроки – через 2±15,5 мес после манифестации первых симптомов заболевания. В течение двух недель после дебюта системный артрит заподозрен лишь у одной трети детей. У 70% пациентов устанавливались ошибочные диагнозы: у 63% - инфекционных, у ~10% - соматических и других ревматических болезней. В срок до 2-х мес диагноз верифицировался у ~60%; позже 2-х мес - у ~40% пациентов, из них у одной трети - на первом году, у 14% - через год. У 50 (13%) детей диагноз сЮИА установлен только после госпитализации в один из федеральных центров;

- пациенты с системным ЮИА, включенные в Общероссийский регистр, направлялись в специализированные ревматологические отделения федеральных и региональных центров в поздние сроки, как от дебюта заболевания (в среднем через 8,0 мес), так и верификации диагноза (в среднем через 3,0 мес). В течение первых пяти месяцев после манифестации и установления диагноза в федеральные и региональные центры госпитализировались 41% и 57%; в сроки от 6 мес и позднее - 59% и 43% пациентов, соответственно.

Впервые, с учетом данных Общероссийского регистра, проанализирована лекарственная терапия у детей до и после верификации диагноза системного ЮИА. Установлено, что:

- до верификации диагноза 98,9% детей необоснованно назначались антибиотики (3,8±0,5 на 1 больного), включая антибиотики резерва; при этом 20% пациентов проводились внутривенные инфузии иммуноглобулина человека нормального, 1,6% - плазмаферез; несмотря на неустановленный диагноз 70% пациентов назначались глюкокортикоиды, из них пульс-терапия мега-дозами метилпреднизолона – 62%, перорально – 46%, внутривенно и перорально – 40% детей;

- после верификации диагноза неоправданно длительно применялись НПВП и ГК (≥5 и 3 лет, соответственно); несмотря на регистрацию в 2009 и 2014 гг. двух ГИБП по показанию системный ЮИА, весь период анализа в качестве препарата первого выбора назначались ГК (1855 раз у 86% пациентов); иммунодепрессанты применялись у 89% пациентов, из них у 91% - метотрексат; у 76% - не включенный в клинические рекомендации по лечению сЮИА циклоспорин; первый иммунодепрессант и ГИБП назначались в поздние сроки после дебюта сЮИА – в среднем через 3,3 и 35 мес, соответственно; из ГИБП наиболее часто назначался тоцилизумаб; один ГИБП применялся у двух третей, от 2 до 5 - у одной трети больных.

Впервые в Российской Федерации на основании регистра проведен многолетний (2002-2015 гг.) сравнительный анализ медицинской помощи детям с системным ювенильным идиопатическим артритом. Установлено, что:

- за период с 2002 по 2015 гг. значимо улучшилась медицинская помощь детям с сЮИА. Об этом свидетельствует установление диагноза в более ранние сроки - через 26,0 и 4,0 мес после манифестации сЮИА; направление детей в федеральные и региональные центры значительно быстрее как после дебюта заболевания (через 75 и 3,3 мес), так и верификации диагноза (через 81 и 0,5 мес); уменьшение длительности применения НПВП (81,5 и 1,0 мес) и ГК (14 и 3,5 мес); сокращение периода принятия решения о назначении первого иммунодепрессанта (через 21 и 1,0 мес) и ГИБП (через 67 и 1,0 мес) после манифестации сЮИА; увеличение частоты применения ГИБП – 8 и 447 назначений у 0,8% и 68% пациентов, в 2002 и 2015 гг., соответственно.

Практическая значимость.

Разработана карта для электронной базы данных «Общероссийский регистр пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом».

На основе электронной базы данных «Общероссийский регистр пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом» проведен мониторинг заболевания и медицинской помощи детям с системным ЮИА в течение 13 лет (2002-2015 гг.) в реальной клинической практике.

Выявлены особенности системного ЮИА у исследованной когорты пациентов, которые включают: отсутствие гендерных отличий в частоте сЮИА, наследственной предрасположенности и триггерных факторов у 90 и 60% пациентов; острый дебют в возрасте до 5 лет у двух третей детей, с опасными для жизни системными проявлениями у всех больных и отсутствием артрита более чем у половины пациентов, что затрудняет установление диагноза на ранних стадиях болезни.

Мониторинг медицинской помощи детям с сЮИА выявил, что 85% пациентов после дебюта заболевания, как правило, госпитализировались в неспециализированные ревматологические стационары; верификация диагноза и направление более половины детей в ревматологические отделения федеральных и региональных центров осуществлялись в поздние сроки.

Проанализирована лекарственная терапия у пациентов, включенных в регистр до и после верификации диагноза. Установлено, что до верификации диагноза практически у всех детей необоснованно применялись антибиотики, у двух третей - глюкокортикоиды, у 20% иммуноглобулин человека нормальный; после верификации диагноза – неоправданно длительное время применялись НПВП и ГК; иммунодепрессанты и ГИБП назначались в поздние сроки как после дебюта сЮИА, так и верификации диагноза; для лечения детей применялись иммунодепрессанты, не включенные в клинические рекомендации по лечению системного ЮИА (циклоспорин, сульфасалазин, циклофосфамид).

На основе регистра впервые проведен многолетний (с 2002 по 2015 гг.) анализ медицинской помощи детям с сЮИА. Выявлено, что за анализируемый период значимо улучшилось качество медицинской помощи детям с сЮИА. В 2015 г. диагноз стал устанавливаться достоверно быстрее; существенно сократилась длительность применения НПВП и ГК; пациенты направлялись в ревматологические отделения федеральных и региональных центров, а иммунодепрессанты и ГИБП назначались в более ранние сроки как после дебюта сЮИА, так и верификации диагноза, соответственно; значительно увеличилась частота назначения ГИБП.

Внедрение результатов исследования в практику.

Основные научные положения, выводы и рекомендации настоящего исследования используются в научной и клинической работе ревматологического отделения ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России.

ГЛАВА I.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

1. Общая характеристика.

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА), согласно определению Международной лиги ревматологических ассоциаций (ILAR) – это артрит длительностью более 6 нед, развивающийся у детей в возрасте не старше 16 лет при исключении другой патологии суставов [7,66,75]. ЮИА является самым распространенным хроническим ревматическим заболеванием детского возраста. Заболеваемость колеблется от 1 на 1000 детей до 7-21 случаев на 100000 человек в год в США и Северной Европе [18, 32, 48]. На территории Российской Федерации распространенность ЮА у детей до 18 лет достигает 62,3, первичная распространенность – 16,2 на 100 тыс., в том числе у подростков 116,4 и 28,3, у детей до 14 лет – 45,8 и 12,6, соответственно [7].

Варианты ЮИА определяются на основании числа пораженных суставов в первые 6 месяцев заболевания и наличия внесуставных проявлений болезни [1,7,9].

2. Системный ювенильный идиопатический артрит

2.1. Определение и диагностические критерии.

Системный ювенильный идиопатический артрит (сЮИА) – это наиболее редкий вариант ЮИА. Впервые системный вариант ювенильного идиопатического артрита был описан в 1897 г. Джорджетом Фредериком Стиллом. Он описал 19 пациентов с особым течением артрита детского возраста. Заболевание стало именоваться его именем, а позднее сЮИА [1, 9, 75].

Системный ЮИА – это артрит одного и более суставов, который сопровождается (или которому предшествует) подтвержденной перемежающейся лихорадкой продолжительностью не менее 3-х дней в течение минимум 2-х недель в сочетании с одним или более из перечисленных признаков:

– кратковременная (летучая) эритематозная сыпь;

– генерализованная лимфаденопатия;

– гепатомегалия и (или) спленомегалия;

– серозит (перикардит, и (или) плеврит, и (или) перитонит).

Диагноз сЮИА не может быть установлен при наличии:

– псориаза (в том числе в анамнезе) у пациента или у его родственников первой линии родства (родители, сибсы);

– артрита, ассоциированного с В27 антигеном (HLA-B27) главного комплекса гистосовместимости 1 класса, у мальчиков в возрасте старше 6 лет;

– анкилозирующего спондилита; артрита, ассоциированного с энтезитом, сакроилеита в сочетании с воспалительными заболеваниями кишечника, синдрома Рейтера; острого переднего увеита или одного из этих заболеваний у родственников первой линии родства;

– положительного РФ класса иммуноглобулинов М (IgM) минимум в 2-х пробах, взятых с интервалом не менее 3 месяцев [7,9, 44,75].

Для сЮИА характерно значительное повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), сывороточной концентрации С-реактивного белка (СРБ), гиперлейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом, тромбоцитоз, гипохромная анемия [1,5, 6, 9, 75].

2.2. Эпидемиология сЮИА.

Реальная распространенность сЮИА не известна. В Европе она составляет 0,3-0,8 на 100 000 детей в возрасте до 16 лет. Доля сЮИА в структуре ювенильного артрита составляет от 5% до 15% в Северной Америке и Европе, 50% – в Японии. В Регистре Министерства здравоохранения Российской Федерации зарегистрировано 963 ребенка с сЮИА, что составляет 5,6% в структуре ювенильного артрита.

Системный ЮИА развивается у детей в возрасте от 0 до 18 лет, пик заболеваемости приходится на возраст 1-5 лет.

Мальчики и девочки сЮИА болеют с одинаковой частотой. Сезонность в заболеваемости не прослеживается [9, 93].

2.3. Этиология и патогенез сЮИА.

Системный ЮИА в настоящее время рассматривается в большей степени не как аутоиммунное, а как аутовоспалительное заболевание. В его развитии ведущую роль играет активация врожденного иммунитета. Эффекторными клетками являются макрофаги и нейтрофилы, аутоантитела не выявляются. Для сЮИА характерно отсутствие связи с главным комплексом гистосовместимости класса II. В патогенезе центральную роль играет активация врожденной иммунной системы и продукция провоспалительных цитокинов активированными макрофагами (интерлейкинов 6, 1, 18 (ИЛ 6, ИЛ 1, ИЛ 18), фактора некроза опухоли альфа (ФНОα), гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (ГКСФ) и др.) [9,12,21,26,30,39,42,90]. С гиперпродукцией провоспалительных цитокинов связывают развитие клинических проявлений болезни (лихорадка, полиморфная сыпь, серозит, увеличение размеров печени, селезенки и лимфатических узлов, деструктивный артрит; гемофагоцитарный синдром, остеопороз) и патологических изменений лабораторных показателей (лейкоцитоз, тромбоцитоз, гиперпродукция амилоида А, гаптоглобина, С-реактивного белка, фибриногена). Развитие гипохромной анемии связывают с гиперпродукцией интерлейкина 6 (ИЛ6). ИЛ6 стимулирует секрецию гепатоцитами гепсидина, который уменьшает всасывание железа в кишечнике и ингибирует его высвобождение из макрофагов, что является причиной развития дефицита железа для эритропоэза и причиной развития анемии. В повышенных концентрациях ИЛ6 блокирует выработку адренокортикотропного гормона, кортизола и гормона роста, что приводит к развитию усталости, сонливости, депрессии, когнитивным расстройствам и отставанию в росте у детей с сЮИА. С гиперпродукцей провоспалительных цитокинов также ассоциируется развитие вторичного амилоидоза – грозного осложнения сЮИА [9, 20, 26, 30, 38, 43, 60].

2.4. Классификация сЮИА.

Американский колледж ревматологов (АКР, 2013) выделяет 3 субтипа системного ЮИА:

- Системный ЮИА с активными системными проявлениями и разной степенью активности артритом.
- Системный ЮИА без активных системных проявлений и разной степенью активности артрита.
- Системный ЮИА с признаками гемофагоцитарного синдрома [20].

Для гемофагоцитарного синдрома характерны: постоянная лихорадка, геморрагическая сыпь, кровотечение; развитие полиорганной недостаточности; нарушение сознания вплоть до комы; значительное увеличение размеров печени, и/или селезенки, и/или лимфатических узлов; цитопения, снижение скорости оседания эритроцитов, гипертриглицеридемия, гипофибриногенемия, повышение уровня трансаминаз, лактатдегидрогиназы (ЛДГ) и ферритина; развитие коагулопатии; снижение или отсутствие активации натуральных киллеров [1, 9, 20, 75].

2.5. Диагностика сЮИА.

Дети с подозрением на сЮИА госпитализируются в ревматологические отделения медицинских организаций, в которых есть все возможности для диагностики и лечения этого тяжелого заболевания [9].

Диагноз системного ЮИА должен быть установлен в течение 2 недель после манифестации его проявлений. На этапе установления диагноза исключаются заболевания, которые могут протекать с похожей клинической картиной: злокачественные новообразования (нейробластому, гемобластозы, лимфопролиферативные заболевания); аутовоспалительные синдромы; воспалительные заболевания кишечника; другие ревматические болезни (системную красную волчанку, дерматополимиозит, узелковый полиартериит, болезнь Кавасаки, саркоидоз, болезнь Кастельмана); иммунодефицитные состояния; инфекционные заболевания (острый воспалительный ответ, бактериальный эндокардит, острую ревматическую лихорадку, иерсиниоз,

сальмонеллёз, болезнь кошачьей царапины, токсоплазмоз, болезнь Лайма, боррелиоз, микоплазменную инфекцию, инфекции, вызванные вирусами и группы герпеса и др.); токсико-аллергические реакции на лекарственные препараты [1, 7, 9].

Детям с подозрением на системный ЮИА комплекс диагностических мероприятий проводится в соответствии с утвержденными клиническими рекомендациями [7, 9].

2.6. Лечение сЮИА.

Целью лечения сЮИА является купирование системных проявлений; боли, утомляемости и скованности, предотвращение деструкции хряща и кости, минимизация деформаций и улучшение подвижности суставов с сохранением роста и развития ребенка.

2.6.1. Нестероидные противовоспалительные препараты.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются препаратами первого выбора для лечения сЮИА. НПВП - это средства симптоматического, противовоспалительного и антипиретического действия. НПВП назначаются всем пациентам на этапе обследования и установления диагноза, а также на любом этапе болезни при наличии показаний. В качестве монотерапии НПВП применяются не больше месяца [7, 9, 20].

2.6.2. Глюкокортикоиды.

Глюкокортикоиды (ГК) являются наиболее эффективными из доступных противовоспалительных препаратов. Преимуществом глюкокортикоидов является то, что их можно применять при жизнеугрожающих системных проявлениях и гемофагоцитарном синдроме, а также как «переходное» лечение в острый период заболевания и в период ожидания эффекта препаратов второй линии.

В соответствии с клиническими рекомендациями применение ГК для перорального и/или внутривенного, и/или внутрисуставного введения строго рекомендуется только после проведения дифференциальной диагностики и установления диагноза сЮИА. Системное применение ГК (пульс-терапия мега-

дозами метилпреднизолона, пероральный прием в дозах от 1 до 2 мг/кг массы тела) проводится только при жизнеугрожающих системных проявлениях (стойкой фебрильной лихорадки; кардите; серозите; гемофагоцитарном синдроме).

Несмотря на высокую терапевтическую эффективность монотерапия ГК проводится не больше 2 недель, так как длительное применение ГК сопровождается развитием ряда серьезных побочных явлений, в том числе, стероидной зависимости и резистентности, остеопороза, нанизма, стероидного диабета и др. [7, 20, 40].

2.6.3. Иммунодепрессанты.

Среди препаратов второй линии, применяемых для лечения детей с ЮИА, во всем мире предпочтение отдается метотрексату (МТ). В ряде исследований была доказана его эффективность при ЮИА, а также изучен его профиль безопасности на протяжении нескольких лет применения [2,3]. В настоящее время определена максимальная эффективная доза МТ для лечения ЮИА – 15 мг/м^2 площади поверхности тела. Метотрексат применяется либо перорально, либо парентеральным путем (обычно путем подкожных инъекций). По данным ряда исследований при подкожном введении МТ развивается более выраженный эффект и наблюдается меньше нежелательных явлений, чем при применении МТ в таблетированной форме [3, 5, 10, 12, 67].

При сЮИА метотрексат недостаточно эффективен в отношении системных проявлений. И не является препаратом выбора для лечения сЮИА с активными системными проявлениями без артрита. Метотрексат применяется у детей с активным артритом в сочетании с другими препаратами, в том числе генно-инженерными биологическими агентами (ГИБП) [2, 3, 4, 5, 13, 14, 15].

Другие иммунодепрессанты – циклофосфамид, сульфасалазин, микофенолата мофетил, гидроксихлорохин для лечения сЮИА не применяются [7, 9, 20].

Циклоспорин при сЮИА показан лишь при гемофагоцитарном синдроме [6, 7, 9].

Лефлуномид имеет ограниченное применение при сЮИА с разной степенью активности артрита без системных проявлений [7,9].

2.6.4. Генно-инженерные биологические препараты.

В течение последних нескольких лет открылись новые перспективы применения генно-инженерных биологических препаратов при ЮИА. Биологические агенты производятся с помощью генно-инженерных технологий. В отличие от метотрексата или других иммунодепрессантов, мишенями для ГИБП являются провоспалительные цитокины (ФНОα, ИЛ1, ИЛ6), их рецепторы, CD молекулы, ко-стимулирующие молекулы. Было показано, что биологические препараты являются мощными средствами для блокирования воспалительного процесса, характерного для ЮИА. В настоящее время имеется целый ряд биологических препаратов, и почти все они одобрены для применения у детей с ЮИА [2,4,5,13,14,15,16,21,22,25,27,35,37,41,46,55,59].

В Российской Федерации для лечения сЮИА с возраста 2 года зарегистрированы два ГИБП – человеческие моноклональные антитела к рецептору ИЛ6 (тоцилизумаб) и к ИЛ1β (канакинумаб). Эффективность обоих препаратов доказана в клинических исследованиях у пациентов с системным ЮИА. Частота достижения улучшения по критериям АКР педи 70 и 90 при применении тоцилизумаба составила 89% и 65%, канакинумаба – 67% и 47%, соответственно. Частота достижения стадии неактивной болезни составила 65% и 60%, соответственно [35, 40, 58]. Несмотря на то, что для лечения сЮИА зарегистрированы только тоцилизумаб и канакинумаб в соответствии с рекомендациями Американского колледжа ревматологов (АКР) ГИБП первого выбора при сЮИА является ингибитор ИЛ1 – анакинра, которая не зарегистрирована FDA по этому показанию. Тоцилизумаб и канакинумаб применяются в качестве препаратов второго или третьего выбора в случае неэффективности анакинры [20, 46]. В Российской Федерации анакинра не зарегистрирована, а в качестве, препаратов первого выбора для лечения сЮИА рекомендованы зарегистрированные тоцилизумаб и канакинумаб [6].

Тоцилизумаб или канакинумаб в качестве монотерапии (без метотрексата) в с сочетании с НПВП и/или ГК применяются при сЮИА с активными системными проявлениями без активного артрита. При наличии артрита ГИБП используются в сочетании с метотрексатом.

При неэффективности НПВП, ГК, тоцилизумаба и канакинумаба у пациентов с рецидивирующими системными проявлениями используются химерные моноклональные антитела к CD20+Влимфоцитам - ритуксимаб [2, 13, 15, 16, 23,24, 25, 27, 35, 37, 41, 45, 54, 80].

В случае частичной неэффективности тоцилизумаба, канакинумаба и ритуксимаба (ремиссия системных проявлений и рецидивирующий артрит) применяются ингибиторы ФНОα (растворимый рецептор к ФНОα – этанерцепт, моноклональные антитела к ФНОα – адалимумаб) в комбинации с МТ [7, 20,75].

2.7. Течение и прогноз сЮИА.

У 40% пациентов наблюдается моноциклическое течение болезни, и они полностью восстанавливаются спустя определенный период. У отдельных пациентов – полициклическое течение юношеского артрита с системным началом, характеризующееся эпизодами активности болезни и периодами ремиссии без лекарственных препаратов. У 50% детей отмечается персистирующее течение заболевания с прогрессирующим полиартритом и функциональной недостаточностью. У пациентов, длительно получающих ГК, развиваются также осложнения гормональной терапии. Ремиссия констатируется у 1/3 больных. Смертность составляет 1% в Европе и < 0,5% в Северной Америке.

Синдром активации макрофагов (гемофагацитарный синдром) по-прежнему остается серьезным и потенциально фатальным осложнением. Смерть может наступить вследствие неврологических и кардиологических осложнений.

Американский колледж ревматологов (АКР, 2011) выделил следующие факторы неблагоприятного прогноза сЮИА:

- при юношеском артрите с системным началом без активного суставного синдрома: активные системные проявления болезни в течение 6 мес. (лихорадка, высокие лабораторные показатели), необходимость в повторном назначении ГК системного действия;
- при юношеском артрите с системным началом с активным суставным синдромом без активных системных проявлений: поражение тазобедренных суставов и (или) деструкция суставов по данным радиологического исследования (эрозии суставных поверхностей, сужение межсуставных щелей) [1, 7, 9, 20].

3. Мониторинг пациентов с сЮИА.

Учитывая появление генно-инженерных биологических препаратов для лечения ювенильного идиопатического артрита, начали создаваться новые электронные системы мониторинга эффективности и безопасности ГИБП – регистры пациентов.

Регистр – это система клинического мониторинга популяции пациентов, объединенных по признаку заболевания или проводимой терапии, с момента постановки диагноза и до исхода заболевания, позволяющая наблюдать реальную клиническую практику ведения больных в течение продолжительного времени и оценивать ее результаты.

По данным регистра можно наблюдать за состоянием пациентов в динамике, оценивать эффективность и безопасность методов терапии, делать выводы о состоянии и структуре заболеваемости, инвалидности, распространенности ЮИА, формировать план закупок лекарственных препаратов и медицинского оборудования.

В отличие от клинических исследований в регистр можно внести большое (неограниченное) число пациентов; за пациентом можно наблюдать не ограниченное время, регистр дает возможность оценить эффективность и безопасность противоревматических препаратов в реальной клинической

практике; в регистре могут принять участие все центры, которые занимаются диагностикой и лечением пациентов с определенной патологией.

Один из первых регистров пациентов с ЮИА (DRFZ) был создан в Германии в 2007 г. В регистре аккумулированы данные о 14.000 пациентов с ЮИА, информация о которых пополнятся 1 раз в год.

Также в 2007 г. в Германии был создан регистр Biker [48, 49, 50], целью которого является долгосрочное наблюдение за детьми с ЮИА, получающих ГИБП. На сегодняшний день в регистр включены 6918 пациентов с ЮИА [47]. Наиболее распространенной категорией в регистре Biker являются пациенты с серонегативным полиартритом. Доля системного артрита в регистре составляет 4,5% - 311/6918 больных, включенных в регистр. Одной из основных задач регистра BIKER является оценка эффективности ГИБП и их влияния на фоновую терапию у детей с ЮИА [48,50].

В 2012 г. в Германии создан регистр Jumbo, в который включаются только пациенты с ЮИА, достигшие совершеннолетнего возраста, которые получают этанерцепт и/или этанерцепт с метотрексатом [49].

В Северной Америке первый регистр CORRONA (Консорциум ревматологических исследователей Северной Америки) для больных ревматоидным артритом (РА) был разработан в 2001 г. В регистр включаются клинические, лабораторные, томографические и фармакологические данные более чем 40 тыс. пациентов. В 2005 г. опубликован отчет о проделанной работе. В регистр было включено уже 9,5 тыс. человек. В отчете были представлены данные о распределении больных по вариантам течения РА, эффективности ГИБП, в основном этанерцепта, или сочетания ГИБП со стандартной противоревматической терапией [53,74].

В 2010 г. создается регистр CARRA (Североамериканский исследовательский альянс по детской ревматологи), который включает 400 педиатров - ревматологов. В регистр включаются педиатрические пациенты с ревматическими болезнями [98].

На сегодняшний день в регистр CARRA включены 9,525 пациентов с ревматическими болезнями, из них около 6,500 детей с ЮИА.

В рамках регистра проводятся исследования эффективности ГИБП при ревматических болезнях у детей; особенностей болевого синдрома, влияния терапии ГИБП на физическую активность и состояние здоровья у пациентов с различными вариантами ЮИА и др. [98].

На основе данных регистра CARRA также проводился анализ частоты развития жизнеугрожающих осложнений у пациентов с сЮИА. В исследование были включены 389 пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом, из них у 23 (6%) развились фатальные осложнения: у 20 – синдром активации макрофагов, у 15 - гемофагоцитарный синдром с поражением легких; у 16 – легочная гипертензия, у 5 – легочный альвеолярный протеиноз (PAP); у 7 – интерстициальные поражения легких. Все пациенты получали ГИБП [98].

Ассоциацией CARRA разработаются различные протоколы ведения больных сЮИА. Это связано с тем, что среди североамериканских ревматологов существуют большой разброс в терапевтических подходах к лечению сЮИА. Членами ассоциации разработаны 4 плана лечения сЮИА, которые должны применяться в течение первых 9 месяцев терапии. В схемы лечения включены только ГК или метотрексат, анакинра или тоцилизумаб, с или без глюкокортикоидов. Для оценки эффективности 4-х схем терапии стандартизованы графики клинического и лабораторного мониторинга детей, которые могут применяться в клинической практике [98].

В Великобритании также ведутся регистры детей с ЮИА: BSPAR Etanercept Registry - регистр Британского общества детской ревматологии и регистры Королевского колледжа педиатрии и детского здоровья (RCPCH). В Британские регистры включены около 12.000 детей с ревматическими заболеваниями.

BSPAR Etanercept Registry оценивает только эффективность и безопасность этанерцепта. В регистр включены 852 пациента с ЮИА, получающих

этанерцепт (2060 пациенто-лет наблюдения), и 260 пациентов контрольной группы, получающих метотрексат [19]. Задачей другого британского регистра - Biologics for Children with Rheumatic Diseases – также является анализ эффективности и безопасности ГИБП [19].

В Нидерландах в 2009 г. создан Голландский регистр пациентов с ювенильным идиопатическим артритом (Dutch national Arthritis and Biologics in Children Register). На настоящий момент в регистр включены 335 пациентов с суставным вариантом и 86 - с системным ЮИА [72].

Регистр ориентирован на повседневную клиническую практику и оценку частоты назначения и эффективности ингибиторов ФНО - адалимумаба, этанерцепта и инфликсимаба при ЮИА. По результатам одного из исследований, которое проводилось в рамках регистра у 41 пациента с ЮИА было показано, что раннее назначение ГИБП повышает качество жизни по вопроснику CHAQ – the Childhood Health Assessment Questionnaire и уровень образования у пациентов с ЮИА [72].

В Голландском регистре также проводился анализ результатов долгосрочного наблюдения за больными, получающими ГИБП. Описаны результаты лечения 335 пациентов с ЮИА без системных проявлений и 86 детей с системным ЮИА. ГИБП назначались в период с 1999 по 2010 гг. Результаты анализа показали, что у пациентов с ЮИА без системных проявлений за весь период наблюдения наиболее часто применялся этанерцепт, у больных с системным ЮИА – анакинра. ГИБП были более эффективны у детей с ЮИА без системных проявлений, у которых показатели активности болезни по индексу JADAS до начала биологической терапии были ниже, чем у пациентов с сЮИА. Также по результатам анализа было показано, что с момента начала эры ГИБП у пациентов с ЮИА сократилась частота применения ГК и иммунодепрессантов [74].

По данным другого Нидерландского Национального регистра (ABC) в 2012 г. был опубликован отчёт об эффективности и безопасности второго и третьего биологического агента после неэффективности терапии этанерцептом у 307 пациентов с ЮИА [44]. В этом исследовании 26% пациентов были «переключены» на терапию вторым и 7% - третьим биологическим агентом. Эффективность второго препарата была ниже, чем первого ГИБП. Только у 17% детей была зарегистрирована стадия неактивной болезни в течение 15 мес. При применении первого препарата уровень ответа составил 32%. Через 12 мес после «переключения» на второй препарат у 47% пациентов лечение было продолжено, а 51% были «переключены» на третий ГИБП [29].

В 2002 г. под эгидой чешского ревматологического общества разработан проект ATTRA. ATTRA включает несколько клинических регистров и является многоцентровой системой, которая была создана для контроля эффективности ГИБП при ревматических болезнях. Всего в регистр ATTRA включены около 3500 детей с ревматическими заболеваниям. До 2013 г. в регистр были включены 276 пациентов с ювенильным идиопатическим артритом. Одним из проектов регистра является оценка эффективности и стоимости лечения ингибиторами ФНО у пациентов с анкилозирующим спондилоартритом [99].

Анализ эффективности ингибиторов ФНО у пациентов с ЮИА также является одной из основных задач итальянского регистра (IPERN). По данным регистра через год лечения этанерцептом у 40 пациентов с полиартритом улучшилась рентгенологическая картина состояния костной ткани. Также доказано положительное влияние этанерцепта на линейную скорость роста у детей в препубертатном и пубертатном возрасте [42].

Одним из крупнейших регистров пациентов с ЮИА, который ведет мониторинг лечения метотрексатом и ГИБП является регистр Детской ревматологической международной организации (PRINTO) - Pharmachild. Главной задачей данного регистра является изучение нежелательный явлений и

серьезных нежелательных явлений у пациентов, получающих МТ и ГИБП. В базу данных включены 7250 пациентов с ЮИА. Пациенты получали различные иммунодепрессанты и ГИБП; 1674 (23%) лечились только МТ (без ГИБП), 3025 (42%) – одним ГИБП с или без МТ, 1163 (16%) ребенка получали более чем одним ГИБП с или без метотрексата. Результаты анализа данных, включенных в регистр, показали, что при применении комбинации ГИБП с МТ увеличивается частота нежелательных явлений (НЯ) и серьезных инфекций [58,62, 66,78].

Самый большой регистр пациентов с системным ЮИА ведется в Японии. В регистр включены 417 пациентов с системным артритом, в том числе получающие тоцилизумаб. Основная задача регистра – оценка эффективности и безопасности тоцилизумаба. Результаты одного из исследований, которое проводилось в рамках регистра, показали рост частоты серьезных инфекций у пациентов, получающих тоцилизумаб в сочетании с глюкокортикоидами [89].

Таким образом, анализ доступной нам литературы позволяет сделать следующие заключения:

- системный ЮИА редкий, агрессивный вариант ювенильного артрита с неблагоприятным прогнозом у половины пациентов;
- прогноз сЮИА зависит от быстрой правильной диагностики и адекватной противоревматической терапии;
- в настоящее время для лечения системного ЮИА применяется широкий спектр противоревматических препаратов, включая НПВП, глюкокортикоиды, иммунодепрессанты;
- генно-инженерные биологические агенты значительно улучшили прогноз сЮИА;
- включение ГИБП в протоколы лечения ЮИА явилось основанием для разработки регистров, которые позволяют вести многолетний мониторинг пациентов в реальной клинической практике;
- основная цель большинства существующих регистров детей с ЮИА - оценка различных аспектов эффективности и безопасности ГИБП в сравнении с метотрексатом.

Результатов анализа эффективности регистров как инструмента многолетнего мониторинга заболевания и медицинской помощи детям с сЮИА в

доступной литературе мы не встретили. Решению этой задачи и посвящено настоящее исследование.

ГЛАВА 2.
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Работа выполнялась на базах Федерального Государственного Автономного Учреждения «Научный центр здоровья детей» Минздрава России (директор – д.м.н., академик РАН, профессор А.А. Баранов) в специализированном ревматологическом отделении (зав. отделением – д.м.н., чл.-корр. РАН, профессор Е.И. Алексеева), Федерального Государственного Бюджетного Научного Учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (директор – д.м.н., академик РАН, профессор Е.Л. Насонов) в детском отделении (зав. отделением - к.м.н. И.П Никишина, врач - к.м.н. М.И. Каледа), Университетской детской клинической больницы Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (куратор –д.м.н., профессор Е.С. Жолобова, зав. отделением, к.м.н. О.В. Шпитонкова, врач Л.А. Галстян), Государственного Бюджетного Учреждения здравоохранения Морозовской детской городской клинической больницы Департамента здравоохранения города Москвы в отделении пульмонологии и кардиоревматологии (куратор –д.м.н., профессор Е.С. Жолобова, врач Г.Н. Торосян), Федерального Государственного Бюджетного Учреждения Здравоохранения "Центральная детская клиническая больница Федерального Медико-биологического агентства" в специализированном ревматологическом отделении (зав. отделением –к.м.н. С.Р. Родионовская, врач И.Б. Алакаева).

Критерии включения в исследование.

В исследование включены 384 пациента, 213 девочек (55%) и 171 мальчик (45%) с диагнозом системный ювенильный идиопатический артрит.

Возраст до 18 лет; подтвержденный диагноз системный ЮИА по критериям ILAR (International League of Associations for Rheumatology); дети, наблюдающиеся в федеральных и региональных центрах.

Критерии исключения из исследования.

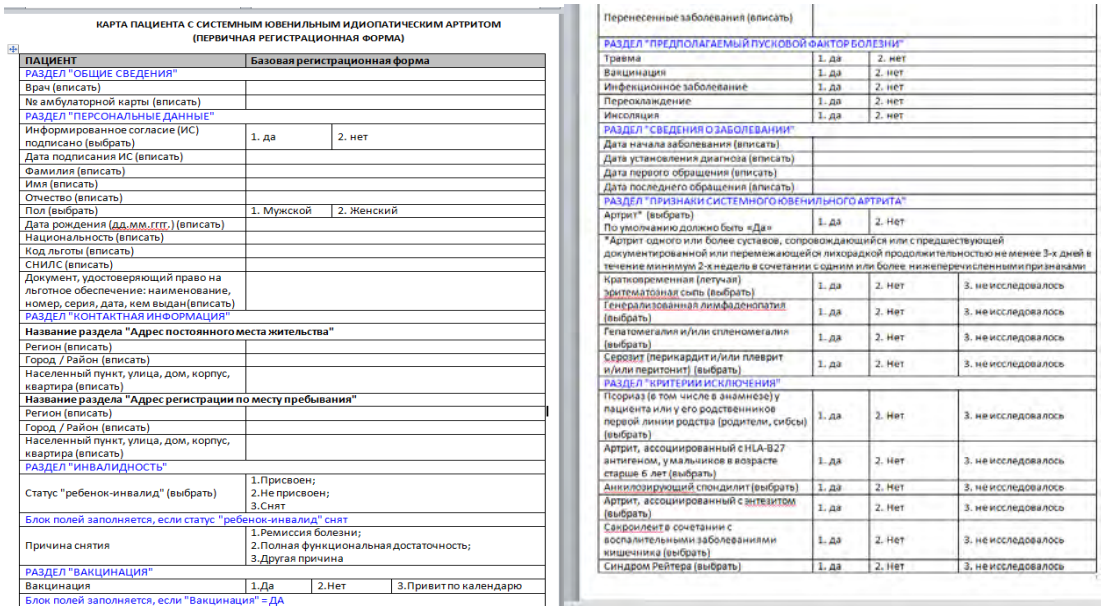
Псориаз у пациента и родственников первой линии родства; анкилозирующий спондилит; ассоциированный с энтезитом сакроилиит при воспалительных заболеваниях кишечника и синдроме Рейтера; передний увеит у родственников первой степени родства; ревматоидный фактор не менее, чем в двух анализах в течение 3 месяцев; генетически подтвержденный аутовоспалительный синдром; позитивный B27 антиген главного комплекса гистосовместимости I класса (HLA-B27).

Карта для электронной базы данных.

Для проведения анализа разработана карта для электронной базы данных «Общероссийский регистр пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом» (рис. 1).

Карта включала следующие разделы: общие сведения (врач, № карты); персональные данные (ФИО, пол, дата рождения), контактная информация (регион регистрации); перенесенные заболевания; сведения о заболевании (предполагаемый триггерный фактор, дата начала и длительность болезни, даты установления диагноза, первого и последнего обращения в федеральные и региональные центры); симптомы системного ювенильного идиопатического артрита в дебюте заболевания (лихорадка, пятнистая сыпь, лимфаденопатия, гепато и/или спленомегалия, серозит, артрит); критерии исключения; семейный анамнез по ревматическим болезням; лекарственная терапия.

У карты был простой интерфейс, и она была не сложна для заполнения (рис.1).



КАРТА ПАЦИЕНТА С СИСТЕМНЫМ ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ
(ПЕРВИЧНАЯ РЕГИСТРАЦИОННАЯ ФОРМА)

ПАЦИЕНТ	Базовая регистрационная форма		
РАЗДЕЛ "ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ"			
Врач (вписать)			
№ амбулаторной карты (вписать)			
РАЗДЕЛ "ПЕРСОНАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ"			
Информированное согласие (ИС) подписано (выбрать)	1. да	2. нет	
Дата подписания ИС (вписать)			
Фамилия (вписать)			
Имя (вписать)			
Отчество (вписать)			
Пол (выбрать)	1. Мужской	2. Женский	
Дата рождения (дд.мм.гггг.) (вписать)			
Национальность (вписать)			
Код льготы (вписать)			
СНИЛС (вписать)			
Документ, удостоверяющий право на льготное обеспечение: наименование, номер, серия, дата, кем выдан(вписать)			
РАЗДЕЛ "КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ"			
Название раздела "Адрес постоянного места жительства"			
Регион (вписать)			
Город / Район (вписать)			
Населенный пункт, улица, дом, корпус, квартира (вписать)			
Название раздела "Адрес регистрации по месту пребывания"			
Регион (вписать)			
Город / Район (вписать)			
Населенный пункт, улица, дом, корпус, квартира (вписать)			
РАЗДЕЛ "ИНВАЛИДНОСТЬ"			
Статус "ребенок-инвалид" (выбрать)	1.Присвоен; 2.Не присвоен; 3.Снят		
Блок полей заполняется, если статус "ребенок-инвалид" снят			
Причина снятия	1.Ремиссия болезни; 2.Полная функциональная достаточность; 3.Другая причина		
РАЗДЕЛ "ВАКЦИНАЦИЯ"			
Вакцинация	1.Да	2.Нет	3.Привит по календарю
Блок полей заполняется, если "Вакцинация" = ДА			

Перенесенные заболевания (вписать)			
РАЗДЕЛ "ПРЕДПОЛАГАЕМЫЙ ПУСКОВОЙ ФАКТОР БОЛЕЗНИ"			
Травма	1. да	2. нет	
Вакцинация	1. да	2. нет	
Инфекционное заболевание	1. да	2. нет	
Переохлаждение	1. да	2. нет	
Инсоляция	1. да	2. нет	
РАЗДЕЛ "СВЕДЕНИЯ О ЗАБОЛЕВАНИИ"			
Дата начала заболевания (вписать)			
Дата установления диагноза (вписать)			
Дата первого обращения (вписать)			
Дата последнего обращения (вписать)			
РАЗДЕЛ "ПРИЗНАКИ СИСТЕМНОГО ЮВЕНИЛЬНОГО АРТРИТА"			
Артрит* (выбрать) По умолчанию должно быть «Да»	1. да	2. Нет	
*Артрит одного или более суставов, сопровождающийся или с предшествующей документированной или перемежающейся лихорадкой продолжительностью не менее 3-х дней в течение минимум 2-х недель в сочетании с одним или более нижеперечисленными признаками			
Кратковременная (летучая) эритематозная сыпь (выбрать)	1. да	2. Нет	3. не исследовалось
Генерализованная лимфаденопатия (выбрать)	1. да	2. Нет	3. не исследовалось
Гепатомегалия и/или спленомегалия (выбрать)	1. да	2. Нет	3. не исследовалось
Серозит (перикардит и/или плеврит и/или перитонит) (выбрать)	1. да	2. Нет	3. не исследовалось
РАЗДЕЛ "КРИТЕРИИ ИСКЛЮЧЕНИЯ"			
Псориаз (в том числе в анамнезе) у пациента или у его родственников первой линии родства (родители, сибсы) (выбрать)	1. да	2. Нет	3. не исследовалось
Артрит, ассоциированный с HLA-B27 антигеном, у мальчиков в возрасте старше 6 лет (выбрать)	1. да	2. Нет	3. не исследовалось
Анкилозирующий спондилит (выбрать)	1. да	2. Нет	3. не исследовалось
Артрит, ассоциированный с энтезитом (выбрать)	1. да	2. Нет	3. не исследовалось
Сакроилеит в сочетании с воспалительными заболеваниями кишечника (выбрать)	1. да	2. Нет	3. не исследовалось
Синдром Рейтера (выбрать)	1. да	2. Нет	3. не исследовалось

Рисунок 1. Карта для «Электронной базы данных Общероссийский регистр пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом».

Особенности сЮИА оценивались по следующим показателям: возраст ребенка на момент дебюта и длительность болезни; наличие наследственной предрасположенности к ревматическим заболеваниям; гендерные различия в частоте сЮИА; триггерные факторы; частота системных проявлений (лихорадка, сыпь, гепато и/или спленомегалия, кардит) и артрита в дебюте заболевания.

Медицинская помощь детям с сЮИА анализировались по следующим показателям: стационары, в которые госпитализировались пациенты после дебюта заболевания; диагнозы, которые устанавливались до верификации сЮИА; сроки установления диагноза после дебюта сЮИА; сроки госпитализации в специализированные ревматологические отделения федеральных и региональных центров от манифестации болезни и верификации диагноза; лекарственная терапия.

Лекарственная терапия анализировалась по следующим показателям: частота назначения жаропонижающих средств, антибактериальных препаратов, глюкокортикоидных гормонов, иммуноглобулина человека нормального - до верификации диагноза; частота, спектр и длительность применения НПВП, ГК,

иммунодепрессантов и ГИБП; длительность периода между дебютом заболевания, установлением диагноза и назначением первого иммунодепрессанта и ГИБП - после верификации диагноза.

Медицинская помощь детям с сЮИА по данным Общероссийского регистра анализировались в динамике за период с 2002 по 2015 гг.

Дизайн исследования.

Исследование было мультицентровое, ретроспективное.

Электронные карты пациентов заполнялись врачами с использованием специально разработанного программного обеспечения – онлайн CRM-платформы на базе Microsoft Dynamics CRM.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета программ STATISTICA v. 22. (StatSoft Inc., США). Описание количественных данных с ненормальным распределением представлено в виде среднего и стандартного отклонения. Для выборок, не подчинявшихся нормальному распределению, приводились в качестве описательных статистик медиана (50-й перцентиль), а также 25-й и 75-й перцентили (нижний и верхний квартиль). Одновыборочные критерии служили для проверки соответствия распределения выборки нормальному. Сравнение номинальных порядковых переменных выполнено с применением x^2. Полученные результаты считали статистически значимыми при $p<0,05$. Из методов параметрической статистики использовался расчет средних величин (M), средней ошибки средней арифметической (м), отклонения от среднеарифметической (σ) и критерия достоверности разницы средних величин (t) и χ^2. Результаты считались достоверными при значении $p<0,05$.

Протокол исследования был одобрен Локальными Этическими и Формулярным Комитетами, Ученым Советом ФГАУ "Научный центр здоровья детей" Минздрава России, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Университетской детской клинической больницы ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, ГБУ Морозовской детской городской клинической больницы, Центральной

детской клинической больницы Федерального Медико-биологического агентства.

Представителями пациентов, а также самими пациентами в возрасте старше 14 лет было подписано информированное согласие на включение в исследование.

ГЛАВА 3.

ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМНОГО ЮИА У ДЕТЕЙ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ОБЩЕРОССИЙСКИЙ РЕГИСТР.

На данном этапе работы были поставлены следующие задачи. Проанализировать:

3.1. Демографическую и клиническую характеристику пациентов с сЮИА.

3.2. Географию регистрации пациентов с сЮИА.

3.3. Триггерные факторы сЮИА.

3.4. Наследственный анамнез по ревматическим болезням у пациентов с сЮИА.

3.5. Особенности дебюта сЮИА.

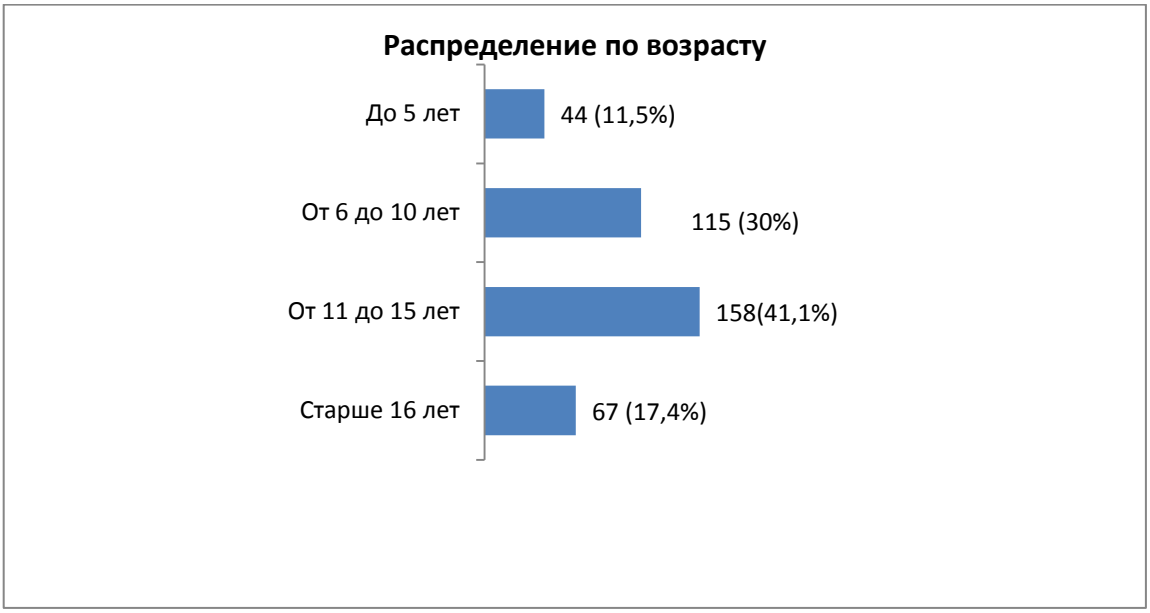
3.1. Демографическая и клиническая характеристика пациентов с сЮИА.

В исследование были включены 384 ребенка с диагнозом системный ювенильный идиопатический артрит: 213 девочек (55,5%) и 171 мальчик (44,5%). Соотношение девочек и мальчиков составило - 1,25:1. Достоверной гендерной разницы в частоте сЮИА выявлено не было (p=0,000). Возраст пациентов на момент включения в регистр составил от 2 до 18 лет, из них до 5 лет - 11,5% (44/384), от 6-10 лет – 30% (115/384), от 11 до 15 лет – 41,1% (158/384), старше 16 лет – 17,4% (67/384) (рис.2). Средней возраст - 12,0 ± 4,2 (2-18) г. (В скобках здесь и далее представлены минимальные и максимальные значения).

У 89,6% пациентов был «поздний» ЮИА (длительностью более 2х лет), из них от 2-х до 5 лет – у 123/383 (32,1%), от 6-ти до 8 лет – у 92/383 (24%), от 9-11 лет – у 84/383 (22%), более 12 лет – у 44/383 (11,5%) больных. Длительность болезни менее 2-х лет отмечалась лишь у 40/383 (10,4%) пациентов. Медиана

длительности болезни на момент включения в регистр составила 6,0 (3;10) лет (10мес-17лет).

Рисунок 2. Распределение по возрасту пациентов с сЮИА на момент включения в Общероссийский регистр (n=384).



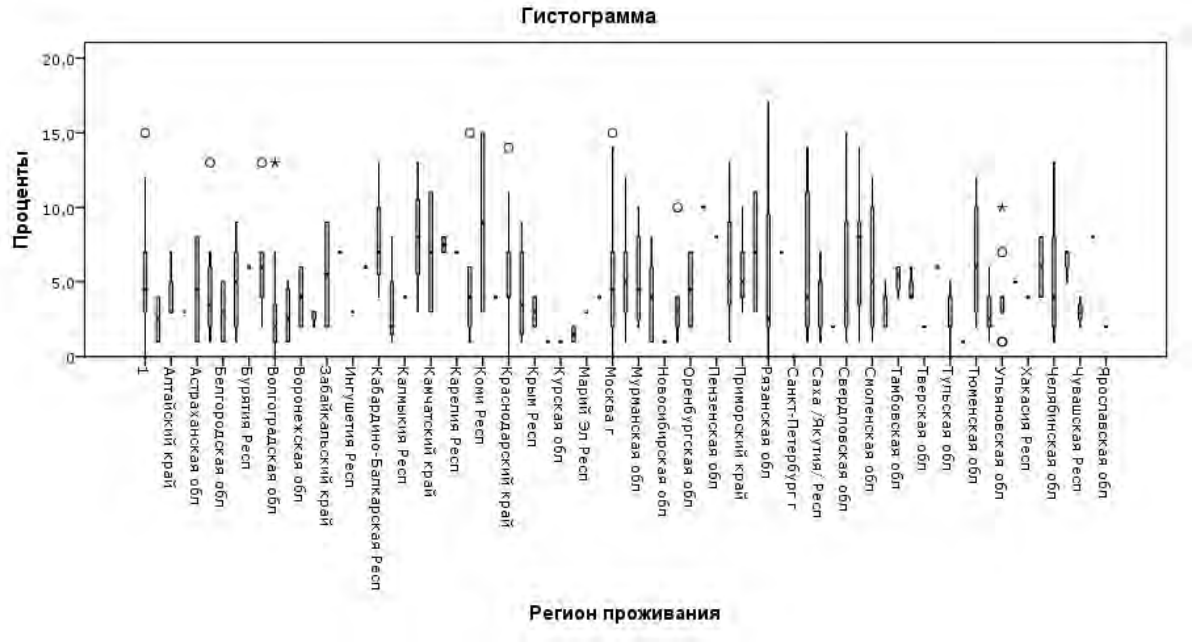
3.2. География регистрации пациентов с сЮИА.

Анализ географии регистрации пациентов с сЮИА, включенных в регистр показал, что более половины всех пациентов зарегистрированы в Центральном и Приволжском Федеральных округах. Наибольшее число детей - в Москве, Московской, Волгоградской, Нижегородской, Рязанской (12/384 – 3,1%), Челябинской областях и в республике Башкортостан. Наименьшее число больных системным артритом заоегистрированы в Архангельской, Ивановской, Иркутской, Орловской, Пензенской, Самарской, Сахалинской, Тверской, Томской, Ярославской областях; а также в республиках Ингушетия, Калмыкия, Карелия, Марий Эл, Мордовия, Тыва, Хакасия (табл. 1, рис.3).

Таблица 1. География регистрации пациентов с сЮИА, включенных в Общероссийский регистр (n=384).

№ п/п	Регионы	Абс.	%	№ п/п	Регионы	Абс.	%
1	Адыгея Респ	2	0,5%	39	Нижегородская обл	10	2,6%
2	Алтайский край	3	0,8%	40	Новосибирская обл	2	0,5%
3	Архангельская обл	1	0,3%	41	Омская обл	5	1,3%
4	Астраханская обл	2	0,5%	42	Оренбургская обл	2	0,5%
5	Башкортостан Респ	14	3,6%	43	Орловская обл	1	0,3%
6	Белгородская обл	3	0,8%	44	Пензенская обл	1	0,3%
7	Брянская обл	9	2,3%	45	Пермский край	7	1,8%
8	Бурятия Респ	1	0,3%	46	Приморский край	5	1,3%
9	Владимирская обл	6	1,6%	47	Ростовская обл	2	0,5%
10	Волгоградская обл	15	3,9%	48	Рязанская обл	12	3,1%
11	Вологодская обл	4	1,0%	49	Самарская обл	1	0,3%
12	Воронежская обл	2	0,5%	50	Санкт-Петербург г	1	0,3%
13	Дагестан Респ	3	0,8%	51	Саратовская обл	10	2,6%
14	Забайкальский край	2	0,5%	52	Саха /Якутия/ Респ	5	1,3%
15	Ивановская обл	1	0,3%	53	Сахалинская обл	1	0,3%
16	Ингушетия Респ	1	0,3%	54	Свердловская обл	8	2,1%
17	Иркутская обл	1	0,3%	55	Северная Осетия - Алания Респ	7	1,8%
18	Кабардино-Балкарская Респ	3	0,8%	56	Смоленская обл	5	1,3%
19	Калининградская обл	7	1,8%	57	Ставропольский край	9	2,3%
20	Калмыкия Респ	1	0,3%	58	Тамбовская обл	4	1,0%
21	Калужская обл	3	0,8%	59	Татарстан Респ	3	0,8%
22	Камчатский край	2	0,5%	60	Тверская обл	1	0,3%
23	Карачаево-Черкесская Респ	2	0,5%	61	Томская обл	1	0,3%
24	Карелия Респ	1	0,3%	62	Тульская обл	6	1,6%
25	Кемеровская обл	6	1,6%	63	Тыва Респ	1	0,3%
26	Коми Респ	2	0,5%	64	Тюменская обл	9	2,3%
27	Костромская обл	2	0,5%	65	Удмуртская Респ	6	1,6%
28	Краснодарский край	17	4,4%	66	Ульяновская обл	9	2,3%
29	Красноярский край	4	1,0%	67	Хабаровский край	2	0,5%
30	Крым Респ	2	0,5%	68	Хакасия Респ	1	0,3%
31	Курганская обл	2	0,5%	69	Ханты-Мансийский АО - Югра АО	2	0,5%
32	Курская обл	3	0,8%	70	Челябинская обл	11	2,9%
33	Липецкая обл	2	0,5%	71	Чеченская Респ	3	0,8%
34	Марий Эл Респ	1	0,3%	72	Чувашская Респ	3	0,8%
35	Мордовия Респ	1	0,3%	73	Ямало-Ненецкий АО	1	0,3%
36	Москва г	46	12,0%	74	Ярославская обл	1	0,3%
37	Московская обл	23	6,0%	75	Нет данных	22	5,7%
38	Мурманская обл	4	1,0%				
					Итого:	4	100,00%

Рисунок 3. Распределение пациентов с сЮИА, включенных в Общероссийский регистр, по регионам Российской Федерации.



Медиана: ящик 25-75

0- Отрезки: минимум – максимум

- Выбросы

*- Экстремальные значения

3.3. Триггерные факторы сЮИА.

Триггерные факторы заболевания были выявлены у 152 (39,6%) пациентов, включенных в Регистр, из них у 119 (31%) больных пусковым фактором заболевания явилась бактериальная или вирусная инфекция, у 11 (3%) - травма, у 4 (1,1%) - инсоляция. У 232 (60,4%) пациентов триггерный фактор с ЮИА выявлен не был (табл.2).

Таблица 2. Триггерные факторы сЮИА, у пациентов, включенных в Общероссийский регистр (n=384).

Триггерные факторы заболевания	Число пациентов	%
Инфекционное заболевание	119	31,0%
Травма	11	3,0 %
Травма + Инфекционное заболевание	10	3,0 %
Инсоляция	4	1,1 %
Травма + Инсоляция	2	0,5%
Инфекционное заболевание + Переохлаждение	2	0,5%
Инфекционное заболевание + Инсоляция	2	0,5%
Не выявлено	232	60,4%

3.4. Наследственный анамнез по ревматическим болезням у пациентов с сЮИА.

Наследственный анамнез по ревматическим болезням был отягощен у 35 (9%) пациентов, из них у 6-ти (1,6%) - у родственников первой линии родства (ревматоидный артрит - у 2 (0,5%), системная красная волчанка - у 2 (0,5%), системный васкулит – у 1 (0,26%), системная склеродермия - у 1 (0,26%)), у 29 (7,6%) больных - у родственников второй линии родства (табл.3).

Таблица 3. Наследственный анамнез по ревматическим болезням у пациентов с сЮИА, включенных в Общероссийский регистр (n=384).

Заболевания	Число детей	%	Первая линия родства		Вторая линия родства	
			Абс.	%	Абс.	%
Псориаз	7	1,8			7	1,8
Ревматические болезни	35	9,1	6	1,6	29	7,6
Опухоли	15	3,9	4	1,0	10	2,6
Всего	57	14,8	10	2,6	46	12

3.5. Особенности дебюта сЮИА.

Анализ возраста дебюта заболевания показал, что 281/384 (73,4%) пациент заболел в возрасте до 5 лет, из них 95/384 (25%) - до 2-х лет, 190/384 (48,4%) - от 2-х до 5 лет. У 71/384 (19%) пациентов заболевание дебютировало – от 6-ти до 10 лет, у 28/384 (7,6%) - в возрасте старше 10 лет. Медиана возраста дебюта заболевания - 3,0 (2;12) г.

В дебюте манифестация симптомов сЮИА у большинства пациентов была острой. У всех детей отмечалась фебрильная лихорадка, характеризовавшаяся 1-4 подъемами температуры в сутки; у 190/384 (49,5%) - пятнистая, линейная сыпь, локализовавшаяся преимущественно на коже туловища и конечностей, не сопровождавшаяся зудом, усиливавшаяся на высоте лихорадки; у 128/384 (33,4%) - лимфаденопатия, у 150/384 (39%) - гепатомегалия и/или спленомегалия, у 56/384 (14,5%) – серозит (табл. 4). У 17/384 (3,6%) детей в дебюте заболевания отмечались 5 системных проявлений (лихорадка, сыпь, лимфаденопатия, гепато- и/или спленомегалия, серозит), у 117/384 (30,5%) – 4

проявления (лихорадка, сыпь, лимфаденопатия, гепато- и/или спленомегалия), у 64/384 (16,6%) – 3 системных проявления. Среднее число системных проявлений на одного больного составило 3,5 ± 0,5 (2- 5).

Таблица 4. Суставные и внесуставные проявления сЮИА в дебюте заболевания у пациентов, включенных в Общероссийский регистр (n=384).

Артрит	Лихорадка	Эритематозная сыпь	Лимфаденопатия	Гепатомегалия и/или спленомегалия	Серозит	Число пациентов
+	+					41
	+					36
+	+	+	+	+		50
	+	+				33
	+	+	+	+		59
+	+					17
+	+	+				13
+	+	+	+			13
+	+	+		+		13
+	+		+			10
		+				10
+	+	+	+	+	+	9
+	+		+	+		9
	+	+	+			9
	+	+		+		9
	+		+	+		8
+	+			+		6
	+	+	+	+	+	5
	+			+		3
+	+	+		+	+	3
	+		+			2
+	+	+	+		+	2
+	+		+			2
+	+		+	+		2
+	+			+		2
	+	+	+		+	2
	+		+			2
	+			+		2
	+		+	+	+	2
	+			+	+	2
+	+		+	+	+	1
+	+				+	1
+	+	+				1
+	+	+		+		1
+	+		+		+	1
	+	+		+	+	1
	+	+			+	1
	+		+	+	+	1
			Всего			384

У 41/384 (11%) пациента в дебюте заболевания наблюдался артрит и лихорадка, а другие внесуставные проявления манифестировали в течение 3-6 мес после дебюта суставного синдрома. Активный артрит в дебюте заболевания развился у 175/384 (45,5%) детей, у 190/384 (49,5%) пациентов отмечались артралгии.

Заключение.

Таким образом, результаты этого фрагмента исследования позволили сделать следующие выводы:

- большинство детей с системным ЮИА (57,7%) были зарегистрированы в Центральном (40%) и Приволжском (17%) Федеральных округах, наименьшее число - в Дальневосточном (3,6%) и Северно-Западном округах (5,8%); гендерные различия в частоте системного ЮИА отсутствовали (p=0,000); у 90% детей на момент включения в регистр был «поздний» ЮИА длительностью более 2-х лет (Me 6,0 лет); наследственная предрасположенность и триггерные факторы не выявлялись у 90 и 60% пациентов, соответственно;

- системный ювенильный идиопатический артрит у 70% пациентов манифестировал в возрасте до 5 лет, из них у четверти - до 2-х лет; триггерным фактором заболевания у одной трети больных являлась бактериальная или вирусная инфекция; для дебюта системного ЮИА были характерны острое начало, агрессивное течение и фебрильная лихорадка - у всех пациентов, типовая пятнистая сыпь – у половины, органомегалия - у 40%, лимфаденопатия - у одной трети, серозит - у 15%, артрит - у 45,5% детей.

ГЛАВА 4.

МЕДИЦИНСКАЯ ПОМОЩЬ ДЕТЯМ С сЮИА, ВКЛЮЧЕННЫХ В ОБЩЕРОССИЙСКИЙ РЕГИСТР.

На данном этапе работы были поставлены следующие задачи. Проанализировать:

4.1 Стационары, в которые госпитализировались дети после дебюта сЮИА.

4.2 Диагнозы, которые устанавливались детям до верификации диагноза сЮИА.

4.3. Длительность периода между дебютом заболевания и установлением диагноза сЮИА (2002-2015 гг.).

4.4. Госпитализация пациентов с сЮИА в специализированные отделения федеральных и региональных центров.

4.4.1. Длительность периода между дебютом заболевания и госпитализацией пациентов в специализированные ревматологические отделения федеральных и региональных центров (2002-2015 гг.).

4.4.2. Длительность периода между верификацией диагноза сЮИА и госпитализацией пациентов в специализированные ревматологические отделения федеральных и региональных центров (2002-2015 гг.).

4.1. Стационары, в которые госпитализировались дети после дебюта сЮИА.

После манифестации сЮИА 326 (85%) пациентов были госпитализированы в непрофильные отделения городских, областных, краевых больниц, из них 161 (50%) больной - в педиатрические отделения, 110 (31%) - в инфекционные. Пациенты также госпитализировались в дерматологические (1%), хирургические (1%), онкологические и гематологические отделения (по 0,5%, соответственно).

В кардиологические и ревматологические отделения в дебюте заболевания были госпитализированы лишь 42 (13%) и 7 (2%) пациентов, соответственно.

4.2. Диагнозы, которые устанавливались пациентам, до верификации диагноза сЮИА.

Показатель анализировался у 383 пациентов.

В дебюте диагноз сЮИА был заподозрен у 105 пациентов (27,5%). У 279 (72,5%) детей устанавливались следующие диагнозы: инфекционные заболевания – у 225 (58,6%); глистная инвазия - у 15 (3,9%); реактивный артрит - у 10 (2,6%); атопический дерматит - у 10 (2,6%); лихорадка неясного генеза - у 8 (2,0%); болезнь Кавасаки - у 4 (1,0%); онкологические заболевания - у 3(0,8%); недифференцированное заболевание соединительной ткани - у 2 (0,5%); остеомиелит - у 2 (0,5%) пациентов (таб 5).

Таблица 5. Диагнозы, которые устанавливались пациентам, включенных в Общероссийский регистр, до верификации диагноза сЮИА.

Диагноз	Число пациентов	%
Инфекционные заболевания	225	58,6%
сЮИА	105	27,5%
Гельминтная инвазия	15	3,9%
Реактивный артрит	10	2,6%
Атопический дерматит	10	2,6%
Лихорадка неясного генеза	8	2,0%
Болезнь Кавасаки	4	1,0%
Другие заболевания	3	0,8%
Недифференцированное заболевание соединительной ткани	2	0,5%
Остеомиелит	2	0,5%
Всего	384	100%

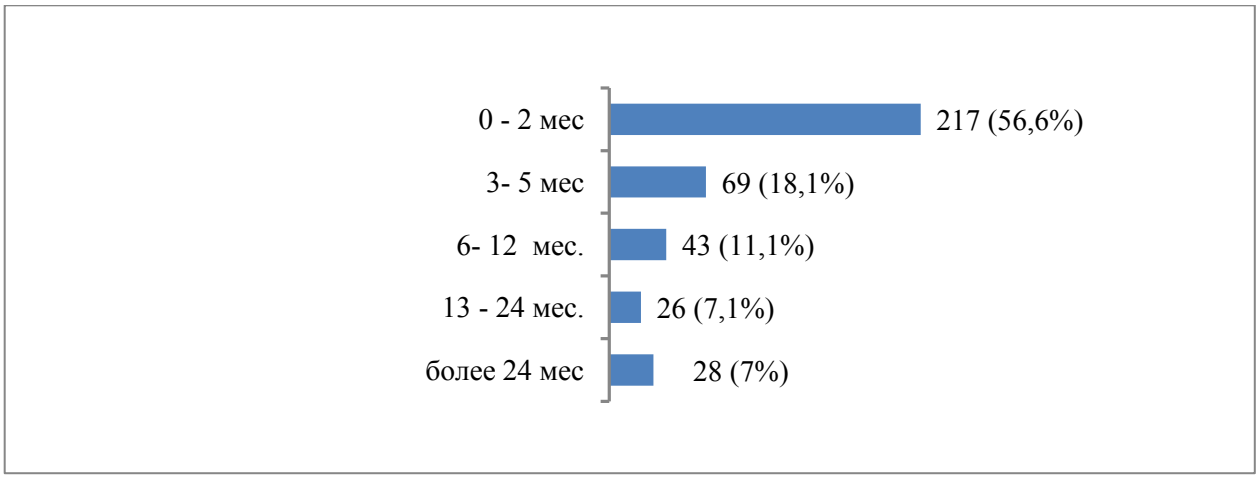
4.3. Длительность периода между дебютом заболевания и установлением диагноза у пациентов с сЮИА (2002-2015 гг.).

Показатель анализировался у 383 пациентов.

В соответствии с клиническими рекомендациями диагноз сЮИА должен быть установлен не позднее, чем через две недели после его дебюта. У большинства пациентов, включенных в регистр, диагноз был установлен в поздние сроки: у 217 (56,6%) – в течение 2 мес, у 69 (19%) – через 3-5 мес, у 43 (11%) – 6-12 мес, у 54 (14%) - через 13-24 мес и позднее чем через 24 мес, соответственно (рис. 4).

Средняя длительность периода между дебютом заболевания и верификацией диагноза составила 2 ±15,5 мес (0 –139).

Рисунок 4. Длительность периода между дебютом заболевания и верификацией диагноза у пациентов сЮИА, включенных в Общероссийский регистр (n=383).



В ходе анализа были выявлены регионы, в которых диагноз сЮИА был установлен позже чем через 6 мес (табл. 6). Наиболее поздно диагноз устанавливался в Пермском крае, в Свердловской и Орловской областях, в Тюменской и Мурманской областях, в Краснодарском крае. Достаточно быстро диагноз сЮИА верифицировался в Архангельской области, республиках Коми и Карелия, в Липецкой, Белгородской, Новосибирской областях, в Республике Дагестан, республиках Адыгея, Кабардино-Балкария, Марий Эл, Мордовия.

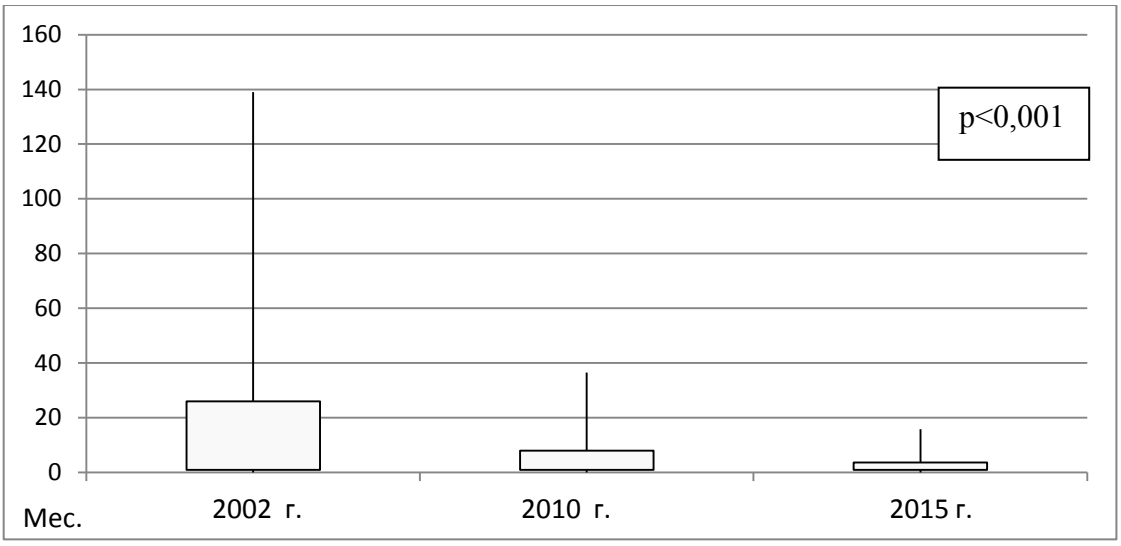
Таблица 6. Длительность периода между дебютом заболевания и установлением диагноза сЮИА, у пациентов, включенных в Общероссийский регистр. Данные по регионам РФ (n = 383).

Регион	Длительность заболевания				Средняя длительность заболевания по региону	Медиана (25;75 перцентиль)
	До 5 мес	6 – 12 мес.	13 – 24 мес.	более 24 мес.		
Адыгея Респ	2				1,0 ±1,41	1,0 (02,0
Алтайский край	2	1			4,3±3,06	5,0 (1, 7,0)
Архангельская обл	1				0,0±0	0 (0,0)
Астраханская обл	2				1,0±0	1,0(01,0)
Башкортостан Респ	12		1	1	5,0±12,90	0
Белгородская обл	3				0,7±0,58	1,0
Брянская обл	7		1	1	8,4±16,74	3,0(1;3)
Бурятия Респ	1				4,0±0	4,0(0;4)
Владимирская обл	5	1			2,5±3,44	1,5 (0;4)
Волгоградская обл	11	3		1	4,3±6,89	2,0 (06,0)
Вологодская обл	2	1	1		5,5±6,56	4,5 (0;11)
Воронежская обл	2				4,0±1,41	4,0(3,5;5)
Дагестан Респ	3				0,3±0,58	0,5 (0;1)
Забайкальский край		1	1		12,5±0,71	12,5 (12,0;13,0)
Ивановская обл	1				2,0±0	2,0 (0;2,0)
Ингушетия Респ		1			6,0±0	6,0 (0;6)
Иркутская обл	1				5,0	5,0 (0;5)
Кабардино-Балкарская Респ	3				1,0±0,71	1,0 (02,0)
Калининградская обл	6			1	8,0±1,64	3,0 (1,0;4,0)
Калмыкия Респ			1		14,0±0	14,0 (14.014,0)
Калужская обл	3				1,3±0	2,0 (0,02,0)
Камчатский край	2				1,0±1,41	1,0(02,0)
Карачаево-Черкесская Респ	2				0,0±0	0(0,0)
Карелия Респ	1				0,0±0	0(,0,0)
Кемеровская обл	3	2		1	12,0±15,90	7,0(2,012,0
Коми Респ	2				0,0±0	0(0,0)
Костромская обл	2				0,5±0,71	0,5(0,0;1,0)
Краснодарский край	12	3	1	1	8,9±23,59	2,0(0;8,0)
Красноярский край	3		1		6,3±11,85	2,0(0;12,0)
Крым Респ	1	1			7,0±7,07	7,0 (2.0;12,0)
Курганская обл	1	1			3,0±4,24	3,0 (0,06,0)
Курская обл	2	1			5,3±4,04	3,0 (3,010,0)
Липецкая обл	2				0,5±0,71	0,5 0(,01,0)
Марий Эл Респ	1				1,0±0	1,0(1,01,0)
Мордовия Респ	1				1,0±0	1,0 (1,01,0)
Москва г	38	5	3		2,8±4,89	1,0 (0;3,0)

Московская обл	17	6			3,3±4,01	2,0 (07,0)
Мурманская обл	2			2	20,3±15,37	16,5(2,538,0)
Нижегородская обл	7	1	1	1	10,0±7,85	2,5 (0;9,0)
Новосибирская обл	2				0,5±0,71	0,5 (01,0)
Омская обл	2		1	2	23,8±12,19	14,0 (2,0;27,0)
Оренбургская обл	1			1	16,5±19,09	16,5 (3,0;30,0)
Орловская обл				1	72,0±0	72,0 (72,0;72,0)
Пензенская обл				1	64,0±0	64,0 (64,0;64,0)
Пермский край	3	1	1	2	30,1±58,94	6,0 (1.07,0)
Приморский край	3		2		7,0±8,43	3,0 (0,0;3)
Ростовская обл	1		1		10,0±0	10,0 (1,014,0)
Рязанская обл	9	1	2		5,2±7,09	1,5 (1,019,0)
Самарская обл	1				2,0±0	2,0 (2.06,5)
Санкт-Петербург г	1				0,0±0	0 (0,0;2,0)
Саратовская обл	7	2		1	7,0±13,48	2,0 (1,0)
Саха /Якутия/ Респ	5				1,6±1,34	1,0 (1,08,0)
Сахалинская обл	1				3,0±0	3,0 (3,03,0)
Свердловская обл	3	1	2	2	26,1±32,07	10,5 (4,03,0)
Северная Осетия - Алания Респ	5		1	1	13,7±7,35	4.0 (3,044,5)
Смоленская обл	4		1		3,4±5,98	1,0 (0; 9,0)
Ставропольский край	7		2		5,4±7,09	1,0 (1,02,0)
Тамбовская обл	3			1	8,3±11,30	3.5 (1,54,0
Татарстан Респ	1		1	1	18,0±16,09	1 (5,03,0)
Тверская обл		1			8,0±0	8,0 (8,08,0)
Томская обл	1				1,0±15,58	1,0 (1,01,0)
Тульская обл	4			1	8,2±3,56	1,0 (1.03,0)
Тыва Респ	1				1,0±0	1,0 (1,01,0)
Тюменская обл	8			1	12,8±35,63	1,0 (1,04,0)
Удмуртская Респ	4	1		1	7,3±3,56	4,5 (1,09,0)
Ульяновская обл	6	1	1	1	7,6±10,70	5,0 (1,08,0)
Хабаровский край	2				4,0±1,41	4,0 (3,05,0)
Хакасия Респ	1				2,0±0	2,0 (2,02,0)
Ханты-Мансийский АО - Югра АО	2				2,0±1,41	2,0 (1,03,0)
Челябинская обл	8	1		2	7,4±11,84	2,0 (0;6,0)
Чеченская Респ	2	1			5,0±6,08	2,0 (1,012,0)
Чувашская Респ	2	1			4,7±3,06	4,0 (2,08,0)
Ямало-Ненецкий АО	1				1,0±0	1,0 (1,01,0)
Ярославская обл	1				2,0±0	2,0 (2,02,0)
Нет данных	18	4			2,1±3,14	

Анализ показателя в динамике (2002-2015 гг.) выявил, что наиболее поздно диагноз верифицировался в 2002 г. - через 26 ±10,0 мес (0 – 139); в 2010 г. этот период достоверно сократился и составил 8 ±0,9 мес (0-36,6). В 2015 г. диагноз у большинства больных устанавливался уже в среднем через 3,7±0,6 мес (0- 15,8) после манифестации симптомов сЮИА (рис.5).

Рисунок 5. Длительность периода между дебютом заболевания и верификацией диагноза у пациентов с сЮИА, включенных в Общероссийский регистр (2002-2015гг.), n=382



* сравнение показателей 2002 с 2010гг.

** сравнение показателей 2010г. с показателями 2015г.

сравнение показателей 2002 г. с показателями 2015 гг.

отрезки – максимальная, верхняя граница – средняя, нижняя граница – минимальная

4.4. Госпитализация пациентов с сЮИА, включенных в Общероссийский регистр, в специализированные ревматологические отделения федеральных и региональных центров.

4.4.1. Длительность периода между дебютом заболевания и госпитализацией пациентов в специализированные ревматологические отделения федеральных и региональных центров (2002-2015 гг.).

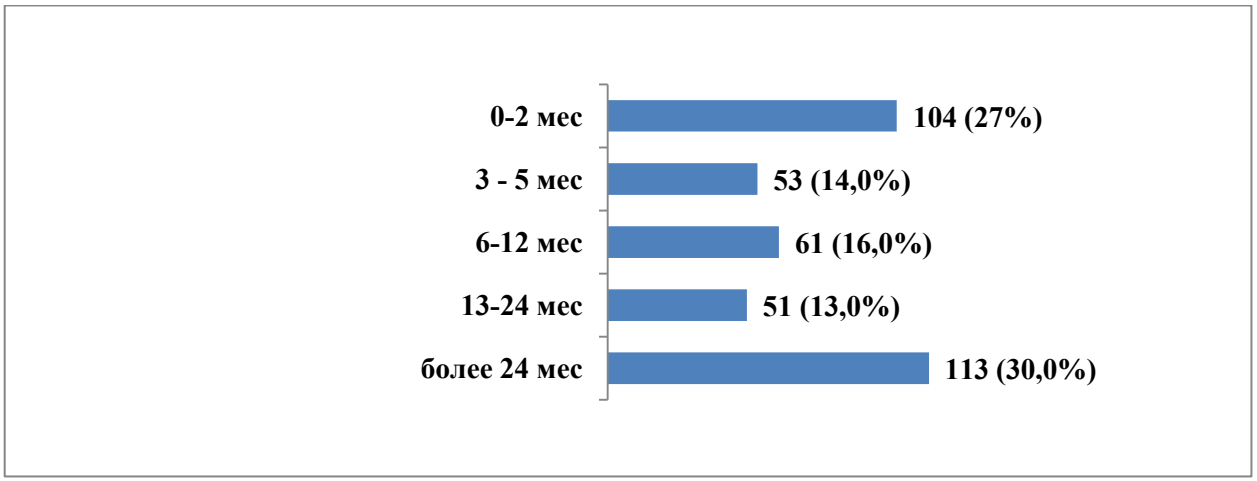
Показатель анализировался у 382 пациентов.

Большинство пациентов направлялись в специализированные ревматологические отделения федеральных (ФЦ) и региональных центров (РЦ) в поздние сроки.

В течение 2-х мес после дебюта заболевания в (ФЦ) и региональные (РЦ) были направлены 104 (27%) пациента; через 3-5 мес – 53 (14%), 6 -12 мес – 61

(16%), 13-24 мес – 51 (13%), более, чем через 2 года – 113 (30%) больных. Медиана длительности периода между дебютом сЮИА и госпитализацией детей в ФЦ и РЦ составила 8,0 (0;86) мес (0 – 146). (Рис. 6).

Рисунок 6. Сроки госпитализации пациентов в специализированные ревматологические отделения федеральных и региональных центров (n=382).



Наиболее поздно детей в ФЦ направляли из Хабаровского края, из Свердловской и Орловской областей, из Тюменской и Мурманской областей, из Курганской и Ивановской областей, из республики Бурятия и Адыгея. Достаточно быстро в ФЦ госпитализировались детей из Белгородской, из Калужской и Томской областей, из Самарской области и республики Кабардино-Балкария (табл. 7).

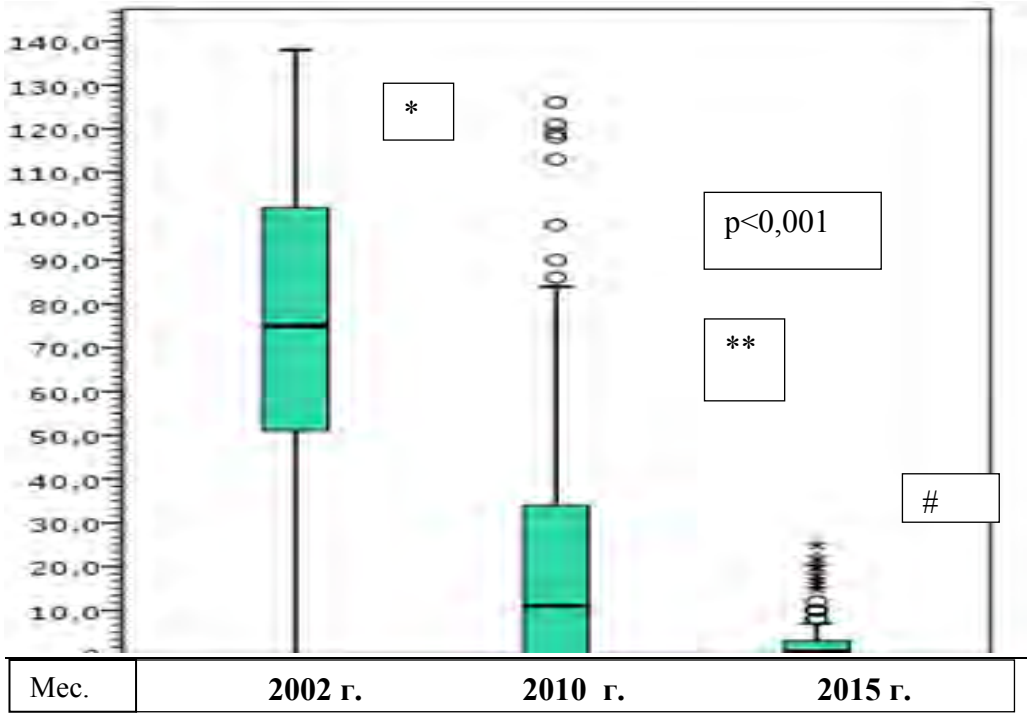
Таблица 7. Длительность периода между дебютом сЮИА и госпитализацией пациентов в специализированные ревматологические отделения федеральных и региональных центров. Данные по регионам РФ (n=382).

Регион	Длительность заболевания				Средняя длительность по региону(min-max)	Медиана (25; 75 перцентиль)
	5 мес. и менее	6 – 12 мес.	13 – 24 мес.	24 мес.		
Адыгея Респ				2	65,0±8,49 (59-71)	65 (59;71)
Алтайский край				3	51,3±11,7 (38-60)	56(38;60)
Архангельская обл		1			6,0±0 (6-6)	6(6;6)
Астраханская обл		1	1		9,5±4,95(6-13)	9,5(6;13)
Башкортостан Респ	2	1	4	7	40,8 ±42,88(1-123)	23(14;65)
Белгородская обл	3				0,7±0,58 (0-1)	1(0;1)
Брянская обл	5	2	1	1	9,6±15,92(1-4)	5(2;7)
Бурятия Респ				1	61,0±0 (61-61)	61(61;61)
Владимирская обл	4	1		1	24,7±56,50 (1-130)	2,5(1;11)
Волгоградская обл	7	3		5	20,8±29,25 (0-81)	9(1:25)
Вологодская обл	1	2	1		11,8±8,18(2-22)	11,5(6,5;17)
Воронежская обл		2			9,0±4,24(6-12)	9(6;12)
Дагестан Респ			1	2	39,0±23,26(18-64)	35(18;64)
Забайкальский край				2	48,5±26,16(30-67)	48,5(30;67)
Ивановская обл				1	66,0±0(66-66)	66(66;66)
Ингушетия Респ		1			6,0±0(6-6)	6(6;6)
Иркутская обл				1	36,0±0(36-36)	36(36;36)
Кабардино-Балкарская	3				2,0±1,41(2-4)	2(0;4)
Калининградская обл	5		1	1	10,7±9,40 (0-23)	3(1;23)
Калмыкия Респ			1		14,0±0(14-14)	14(14;14)
Калужская обл	2				1,0±0(1-1)	1(1;1)
Камчатский край		2			9,0±1,41(8-10)	9(8;10)
Карачаево-Черкесская Респ		1	1		17,0±9,90(10-24)	17(10;24)
Карелия Респ			1		19,0±0(19-19)	19(19;19)
Кемеровская обл	2	1	1	2	26,7±30,38(3-81)	14,5(4;43)
Коми Респ	1			1	30,0±0(0-60)	30(0;60)
Костромская обл	1			1	47,5±65,76(1-94)	47,5(1;94)
Краснодарский край	5	5	4	3	24,8±35,13(2-212)	12(5;20)
Красноярский край	2			2	21,5±24,03(3_51)	16(3;40)
Крым Респ				2	59,5±38,89(32-87)	59,5(32;87)
Курганская обл		1		1	62,5±75,66 (9-116)	62,5(9;116)
Курская обл	1	1		1	29,3±37,07(5-72)	11(5;72)
Липецкая обл	1	1			5,0±1,41 (4-6)	5(4:6)
Марий Эл Респ				1	83,0±0(83-83)	83(83;83)
Мордовия Респ			1		14,0±0(14-14)	14(14;14)
Москва г	31	7	4	4	8,9±19,99 (0-86)	2(0;7)
Московская обл	16	4	2	1	6,3±15,54(0-64)	3(1;7)
Мурманская обл				4	41,3±18,77(28-61)	38(28,5;54)
Нижегородская обл	2	1	2	5	23,3±13,47(1-38)	23,59(10;33)
Новосибирская обл	1	1			5,5±2,12(4-7)	5,5(4;7)
Омская обл		1		4	48,6±39,08(11-110)	46(25;61)
Оренбургская обл			2		18,5±0(1-30)	18,5(17:20)
Орловская обл				1	72,0±0(72-72)	72(72;72)
Пензенская обл				1	64,0±0(64-64)	64(64;64)

Пермский край	1		1	4	57,3±51,62(16-139)	42(16;103)
Приморский край		2	2	1	16,4±10,92(6-34)	15(9;18)
Ростовская обл	1		1		10,0±0(0-16)	10(4;16)
Рязанская обл	8		2	2	9,3±13,0(1-35)	3,5(1.5;15)
Самарская обл	1				2,0±0(2-2)	2(2:2)
Санкт-Петербург г			1		16,0±0(16-16)	16(16;16)
Саратовская обл	3	2		5	32,4±33,72(2-98)	25(4;52)
Саха /Якутия/ Респ	3	1		1	16,0±25,18(3-61)	5(5;6)
Сахалинская обл	1				3,0±0(3-3)	3(3;3)
Свердловская обл	1	1	2	4	54,3±58,22(5-146)	33(10,5;98)
Северная Осетия - Алания Респ	3	2	1	1	18,6±35,03(3-85)	6(3;19)
Смоленская обл	3	1	1		5,4±5,08(2-14)	3(2;6)
Ставропольский край	1	1	2	5	30,9±22,88(2-66)	29(18;59)
Тамбовская обл	1	1		2	15,0±11,58(4-25)	15,5(5;25)
Татарстан Респ				3	41,7±14,36(31-58)	36(31;58)
Тверская обл		1			7,0±0(7-7)	7(7;7)
Томская обл	1				1,0±0(1-1)	1(1;1)
Тульская обл	5			1	7,2±16,02(0-37)	1(1;3)
Тыва Респ			1		15,0±0(15-15)	15(15;15)
Тюменская обл	7			2	16,8±36,83(0-104)	2(1;4)
Удмуртская Респ			2	4	31,7±14,11(15-49)	29,5(20;47)
Ульяновская обл	3	2	1	3	15,0±13,85(1-37)	11(3;25)
Хабаровский край				2	74,5±65,76(28-121)	74,5(28;121)
Хакасия Респ				1	42,0±0(42-42)	42(42;42)
Ханты-Мансийский АО - Югра АО	1	1			6,5±4,95(3-10)	6,5(3;10)
Челябинская обл		1	4	6	37,1±20,20(8-77)	41(20;50)
Чеченская Респ	1		1	1	22,0±23,81(4-49)	13(4;49)
Чувашская Респ		1		2	73,3±59,25(7-121)	92(7;121)
Ямало-Ненецкий АО	1				2,0±0(2-2)	2(2;2)
Ярославская обл			1		17,0±0(17-17)	17(17;17)
Нет данных	16	4		2	8,2±20,33(0-86)	1.5(0;6)

Наиболее поздно после начала болезни в специализированные отделения федеральных и региональных центров дети госпитализировались в 2002 г. - через 81 (51;104,3) мес. В 2010 г. этот период достоверно сократился и составил 15,8 (4,6;42) мес., в 2015 г. пациенты направлялись в специализированные отделения уже через 3,2 (1,3;7,5) мес. после начала болезни (рис. 7).

Рисунок 7. Длительность периода между дебютом сЮИА и госпитализацией пациентов в специализированные ревматологические отделения федеральных и региональных центров (2002-2015гг.), n=382.



* сравнение показателей 2002 с 2010гг.

** сравнение показателей 2010г. с показателями 2015г.

сравнение показателей 2002 г. с показателями 2015 гг.

Медиана: ящик 25-75%, Отрезки: минимум – максимум ,0 - Выбросы , *- Экстремальные значения

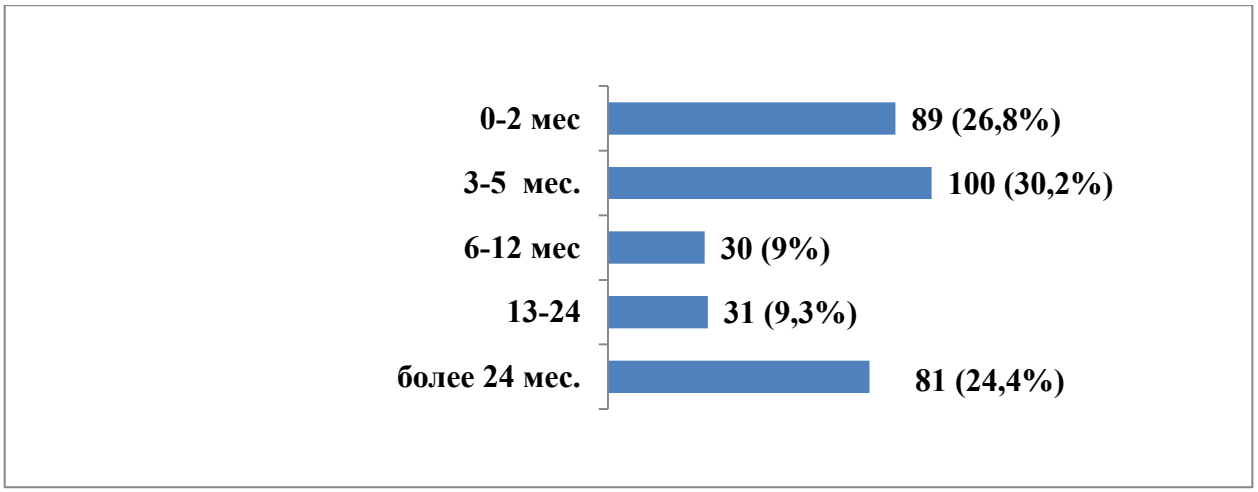
4.4.2. Длительность периода между верификацией диагноза сЮИА и госпитализацией пациентов в специализированные ревматологические отделения федеральных и региональных центров (2002-2015 гг.)

Показатель анализировался у 331 пациента.

В течение первых 2-х мес после установления диагноза в ФЦ и РЦ были направлены 89 (26,8%) пациентов, от 3- 5 мес – 100 (30,2%) детей, через 6 до 12 мес – 30 (9%); 13 -24 мес - 31 (9%), позднее чем через 2 года – 81 (25%) пациент; 50 (13%) пациентов были направлены в ФЦ без диагноза, где он и был установлен (рис. 8).

Медиана длительности заболевания между установлением диагноза по месту жительства и госпитализацией в ФЦ и РЦ составила 3 (0;138) мес.

Рисунок 8. Сроки госпитализации пациентов в специализированные ревматологические отделения федеральных и региональных центров (n=331).



Анализ показателя по регионам РФ показал, что наиболее быстро в ФЦ и РЦ детей госпитализировали из Белгородской, Томской, Калужской областей, из республики Кабардино-Балкария (табл.7). Наиболее поздно (более чем через 24 мес) в специализированные отделения госпитализировались дети из Хабаровского края, Чувашской республики, республики Адыгея и Ивановской области, из Курганской области и республики Коми, республики Бурятия (табл. 8).

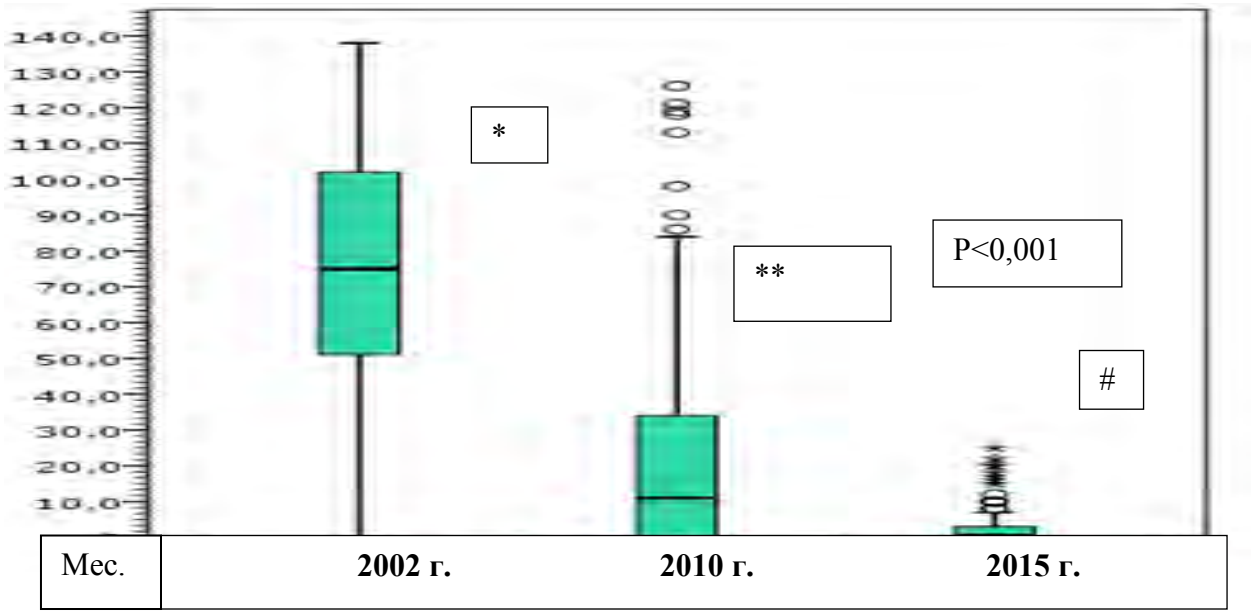
Таблица 8. Длительность периода между верификацией диагноза сЮИА и госпитализацией пациентов в специализированные отделения федеральных и региональных центров. Данные по регионам РФ (n=331).

Регион	Длительность заболевания				Средняя длительность заболевания по региону	Медиана (25; 75 перцентиль)
	5 мес. и менее	6 – 12 мес.	13 – 24 мес.	более 24 мес.		
Адыгея Респ				2	64,0 (59,37-69,62)	64,49(59,37;69,62)
Алтайский край				3	47,0(31,01-59,37)	51,75(31;59,4)
Архангельская обл	1				5,0(5,0-5,0)	5(5;5)
Астраханская обл	1	1			8,0(4.96-12)	8,49(4,96;12)
Башкортостан Респ	4		3	6	42(1-121)	23(8,66;75,5)
Белгородская обл	3				0,7(0,7-0,7)	0,7(0,7;0,7)
Брянская обл	7				2.33 (0.33-4,76)	2,5 (0,82;3,25)
Бурятия Респ				1	57,0(57-57)	57(57;57)
Владимирская обл	4			1	26,4(1.12-126)	2.4(1,1;2,7)
Волгоградская обл	7	2	1	3	30.1(0,07-81)	15,5(5,67-62)
Вологодская обл	2	2			6,0(1,87-11)	6,32(2,5;10)
Воронежская обл	1	1			5,0(1-9)	5 (1;9)
Дагестан Респ			1	2	38,7(17-65)	36(17;65)
Забайкальский край			1	1	36,0(17-55)	36(17;55)
Ивановская обл				1	64,0(64-64)	64(64;64)
Иркутская обл				1	31,0(31-31)	31(31;31)
Кабардино- Балкарская Респ	3				3,6(3,6-3,6)	3,6(3.6-3.60
Калининградская обл	4		1		7,0(0,23-20)	0,69(0,23-20,1)
Калмыкия Респ	1				0,0(0-0)	0(0;0)
Калужская обл	1				1,0(1,0-1,0)	1,0(1;1)
Камчатский край		2			8,0(6.1-10,9)	8(6;10)
Карачаево-Черкесская Респ		1	1		16,5 (9,8-25)	17(8;25)
Карелия Респ			1		18,0 (18-18)	18(18;18)
Кемеровская обл	3	2		1	22(3-70)	7,64(5;39)
Коми Респ				1	59,0(59-59)	59(59;59)
Костромская обл	1			1	47,0(25-94)	47(30;75)
Краснодарский край	10	2	2	2	22,6(2.3-112)	6,83(3,5;21)
Красноярский край	1			2	20,0(2,5-30,78)	28(2,5;31)
Крым Респ			1	1	52,0(20-85)	52,5(20;84,7)
Курганская обл	1			1	59,0(3-116)	60(3;116)
Курская обл	2			1	24,0(1-70)	3(1;69)
Липецкая обл	2				4,7(4,3-5)	4,7(4.3-5)
Марий Эл Респ				1	82,0(82-82)	82(82;82)
Мордовия Респ		1			12,0(12-12)	12(12;12)
Москва г	28	1	2	4	8,1(0,07-71)	1,9(0,07-22)
Московская обл	14	1		1	4,1(0-55)	1,66(0;11)
Мурманская обл	1			2	42(27-57)	42(27;57)
Нижегородская обл	2	2	2	3	14,8(1.1-31,6)	13,6(6;26)
Новосибирская обл	1	1			4,0(2,6:7)	4,8(2,6-7)
Омская обл		2		2	34,5(10-74)	27,5(10;59)
Оренбургская обл			1		17,0(17-17)	17(17;17)
Орловская обл	1				0,0(0-0)	0(0;0)
Пензенская обл	1				0,0(0-0)	0(0;0)
Пермский край	2	1		2	42(5-102)	30,6(5;76)
Приморский край	2	2		1	11,7(0,7-34)	6(3,4;20)
Ростовская обл			1		15,0(15-15)	15(15;15)
Рязанская обл	6	2		1	5,7(0,5-34)	2,4(1;7)
Самарская обл	1				0,0(0-0)	0(0;0)
Санкт-Петербург г			1		16,0(16-16)	16(16;16)
Саратовская обл	5			4	28,1(1,3-98)	44(1;55)
Саха /Якутия/ Респ	4			1	14,2(3,5-33,2)	4,2(3,5;33)

Сахалинская обл	1				0,0(0-0)	0(0-0)
Свердловская обл	4		1	2	35,1(3.5-138)	19(3,5;138)
Северная Осетия - Алания Респ	4			1	43(3-84)	43(3-84)
Смоленская обл	5				1,4(0,46-5)	1,6(0,46-3,9)
Ставропольский край	2		1	5	28,4(2.3-64.5)	29(11,8;42)
Тамбовская обл	3		1		6,3(0,8-23)	2.86(0,8;23)
Татарстан Респ	1			2	35,7(26-45)	36(26;45)
Томская обл	1				0,0(0-0)	0(0;0)
Тульская обл	5				0,85(0,85-0.85)	0,85(0,85-0.85)
Тыва Респ			1		14,0(14-14)	14(14;14)
Тюменская обл	7			1	12,2(0,9-34)	2(0,8;34)
Удмуртская Респ		1		4	30,0(10-42)	30(10;40)
Ульяновская обл	7		1	1	9,3(0,5-29)	2(1,5;25)
Хабаровский край			1	1	70,5(24-118)	71(24;118)
Хакасия Респ				1	40,0(40-40)	40(40;40)
Ханты-Мансийский АО - Югра АО	1	1			4,0(0,7-8)	4.5(0,7;8)
Челябинская обл		1	5	5	29,6(8-55)	21(17;46)
Чеченская Респ	1	1		1	17,0(2,3-37)	12,4(2.3;37)
Чувашская Респ	1			2	68,7(3,4-114)	90(3,3;113)
Ямало-Ненецкий АО	1				1,0(1,0-1,0)	1,0(1,0;1,0)
Ярославская обл			1		15,0(15-15)	15(15;15)
(пусто)	19			2	6,2(0-80)	1,43(0,44;3,35)

Анализ показателя выявил, что в динамики (2002-2015 гг.). Наиболее поздно после установления диагноза в ФЦ и РЦ детей направляли в 2002 г. - через 75 (51;102) мес. В 2010 г. дети направлялись в ФЦ и РЦ достоверно быстрее, уже через 11 (0;34) мес. В 2015 г. большинство детей госпитализировались в ФЦ и РЦ через 0,5 (0;3) мес после верификации диагноза (рис. 9).

Рисунок 9. Длительность периода между верификацией диагноза и госпитализацией пациентов в специализированные ревматологические отделения федеральных и региональных центров (2002-2015гг.), n=331.



* сравнение показателей 2002 с 2010гг.

** сравнение показателей 2010г. с показателями 2015г.

сравнение показателей 2002 г. с показателями 2015 гг.

Медиана: ящик 25-75%, Отрезки: минимум – максимум ,0 - Выбросы , *- Экстремальные значения

Результаты, полученные в этом фрагменте исследования позволяют сделать следующие заключения:

- подавляющее большинство (85%) пациентов после манифестации системного ЮИА госпитализировались в непрофильные отделения городских, областных, краевых больниц, не специализирующихся на диагностике и лечении ревматических болезней у детей, из них половина - в педиатрические, более одной трети - в инфекционные, а также дерматологические (1%), хирургические (1%) и онкологические (1%) отделения; в кардиологические и ревматологические отделения госпитализировались лишь 13% и 2% пациентов, соответственно;

- диагноз сЮИА у большинства пациентов устанавливался в поздние сроки - через 2 ±15,5 мес (0 –139) после манифестации первых симптомов заболевания. В течение двух недель после дебюта системный артрит заподозрен лишь у одной трети детей. У 70% пациентов устанавливались ошибочные диагнозы: у 63% - инфекционных, у ~10% - соматических и других ревматических болезней. В срок до 2-х мес диагноз верифицировался у ~60%; позже 2-х мес - у ~40% пациентов, из них у одной трети - на первом году, у 14% - через год. У 50 (13%) детей диагноз сЮИА установлен только после госпитализации в один из федеральных центров;

- пациенты с сЮИА, включенные в Общероссийский регистр, направлялись в специализированные ревматологические отделения федеральных и региональных центров в поздние сроки, как от дебюта заболевания (через 8,0 (0;86) мес), так и верификации диагноза (через 3 (0;138 мес). В течение первых пяти месяцев после манифестации и установления диагноза сЮИА в федеральные и региональные центры госпитализировались 41% и 57% пациентов, соответственно; в сроки от 6 до 12 мес – 16% и 9%; через год и позднее - более 40% больных.

ГЛАВА 5.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С сЮИА, ВКЛЮЧЕННЫХ В ОБЩЕРОССИЙСКИЙ РЕГИСТР.

На данном этапе работы были поставлены следующие задачи. Проанализировать:

5.1. Лекарственную терапию до верификации диагноза

5.2. Лекарственную терапию после верификации диагноза.

5.2.1 Нестероидные противовоспалительные препараты

а) частоту и спектр применения (2002-2015 гг.).

б) длительность применения (2002-2015 гг.).

5.2.2. Глюкокортикоиды

а) частоту и спектр применения (2002-2015 гг.).

б) длительность применения (2002-2015 гг.).

5.2.3. Иммунодепрессанты

а) частоту и спектр применения (2002-2015 гг.).

б) длительность периода между дебютом сЮИА и назначением первого иммунодепрессанта (2002-2015 гг.).

в) длительность периода между верификацией диагноза и назначением первого иммунодепрессанта (2002-2015 гг.).

5.2.4. Генно-инженерные биологические препараты

а) частоту и спектр применения (2002-2015 гг.).

б) длительность периода между дебютом сЮИА и назначением первого ГИБП (2002-2015 гг.).

в) длительность периода между верификацией диагноза и назначением первого ГИБП (2002-2015 гг.)

5.1. Лекарственная терапия до верификации диагноза (n=384).

До верификации диагноза все дети получали жаропонижающие и/или противовоспалительные препараты; 380 (98,9%) пациентам необоснованно проводилась антибактериальная терапия, детям назначали от 1 до 7 антибиотиков, включая антибиотики резерва (среднее число антибиотиков на одного больного составило 3,8±0,5); 85 (20%) пациентам вводился иммуноглобулин человека нормальный, 6 (1,6%) проводился плазмаферез. Несмотря на неустановленный диагноз, у 268 (70%) пациентов применялись ГК, из них у 238 (62%) - внутривенно, 177 (46%) - перорально, 153 (40%) ребенка получали ГК как для перорального приема, так и для внутривенного введения.

5.2. Лекарственная терапия после верификации диагноза.

5.2.1. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

а) Частота и спектр применения НПВП.

После верификации диагноза НПВП в плановом порядке получали 282/384 (72,4%) пациента. Наиболее часто применялся диклофенак натрия – у 163 (42,4%) больных, нимесулид – у 88 (22,9%), мелоксикам – у 12 (3,1%), ибупрофен – у 12 (3,1%), индометацин, ацетилсалициловая кислота – у 3 (0,8), соответственно, напроксен – у 1(0,3%) пациента (табл.9).

Таблица 9. Нестероидные противовоспалительные препараты у пациентов с сЮИА, включенных в Общероссийский регистр (n=282)

Препарат	Пероральный прием Число пациентов (%)	Средняя доза препарата мг/сутки	Средняя доза препарата мг/кг/сутки	Медиана (25; 75 перцентиль)
Ацетилсалициловая кислота	3 (0,8%)	333,3±368,5 (50-750)	16,1±18,3(1,8-36,7)	9,76 (5,8;23,3)
Диклофенак *	159 (40,1%)	49,2±30,4(2-250)	1,7±1,0(0,05-9,8)	1,53 (1,03;2,31)
Ибупрофен	12 (3,1%)	100±0	6,8 ± 1,82(5,5-8,13)	6,84 (6,2;7,49)
Индометацин	3(0,8%)	34,3±18,7 (12,5-50)	1,7±0,8(0,9-2,5)	1,87 (1,2;2,5)
Мелоксикам	12(3.1%)	8,7±3,4(5-15)	0,25±0,06(0,15-0,39)	0,25 (0,2;0,3)
Напроксен	1(0,3%)	206,4±0	15,2±0	15,2 (15,2;15,2)
Нимесулид	88(22,9%)	96,3±74,9(5-500)	3±1,7(0,4-8,9)	2,88 (1,76;3,79)

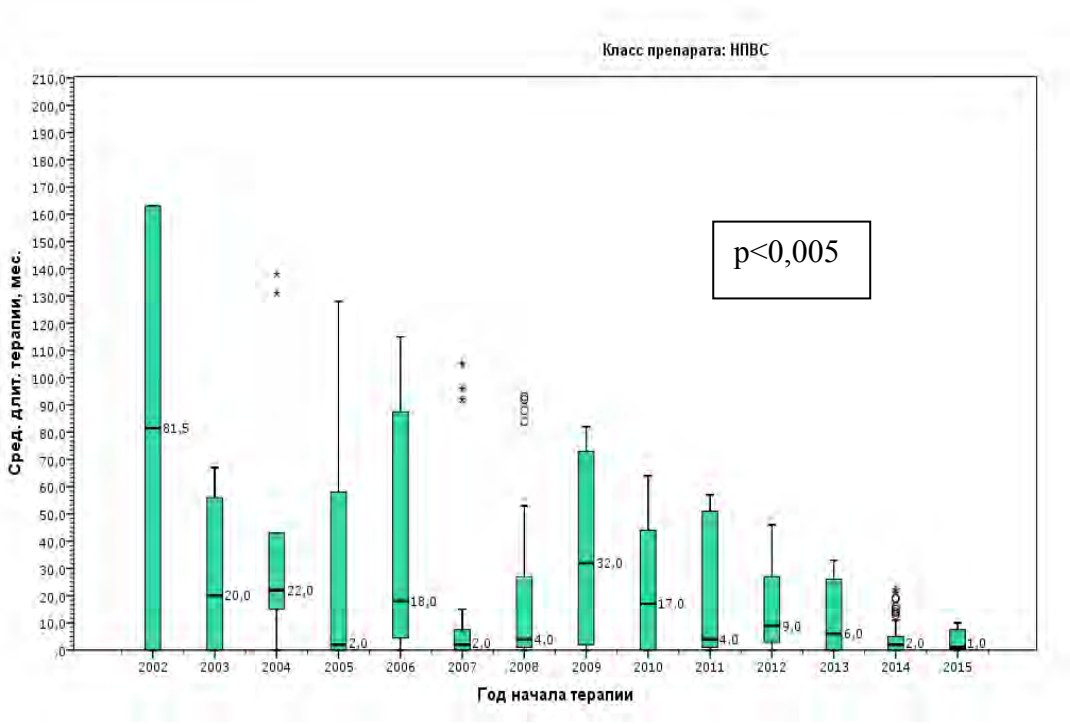
*4 пациента принимали диклофенак в виде внутримышечных инъекций

На момент проведения анализа данных Общероссийского регистра (на 1 ноября 2015 г.) НПВП получали 66/384 (17,1%) пациентов, из них: диклофенак натрия – 46/384 (11,9%), нимесулид - 16 (4,1%), мелоксикам - 3 (0,78%) пациента, индометацин - 1 (0,26%) больной.

б) Длительность применения НПВП (2002-2015 гг.)

Весь период анализа НПВП применялись неоправданно длительно – в течение 61,4 (28,8; 91,0) мес.

Рисунок 10. Длительность применения НПВП у пациентов с сЮИА, включенных в Общероссийский регистр (2002-2015гг.), n=208.



* сравнение показателей 2002 с 2010гг.

** сравнение показателей 2010г. с показателями 2015г.

сравнение показателей 2002 г. с показателями 2015 гг.

Медиана: ящик 25-75%, Отрезки: минимум – максимум ,0 - Выбросы , *- Экстремальные значения

Анализ длительности применения НПВП в динамике (2002-2015 гг.) проводился у 208 пациентов.

Результаты анализа показали, что наиболее длительно дети лечились НПВП в 2002 г. - 81,5 (0,163) мес. В 2010 г. длительность приема НПВП достоверно сократилась и составила 17 (0;45) мес. В 2015 г. дети получали НПВП лишь в течение 1 (0;9) мес. (рис. 10).

5.2.2. Глюкокортикоиды (ГК).

а) Частота и спектр применения ГК (2002-2015 гг.).

За время проведения анализа ГК получали 330/384 (86%) пациентов, из них: 291 (75,8%) - в виде внутривенных инфузий, 323 (84%) - перорально. Для

внутривенного введения и перорального приема преимущественно применялся метилпреднизолон – у 248 (64,6%) и 172 (44,8%) пациентов, соответственно; реже преднизолон – у 27 (7%) и 142 (37%) детей. Другие ГК использовались значительно реже - дексаметазон для в/в введения и per os – у 16 (4,2%) и 9 (2,3%) пациентов, соответственно, бетаметазон и триамцинолон для внутрисуставного введения – у 3 (0,9%) и 3 (0,9%) больных, соответственно (табл.10).

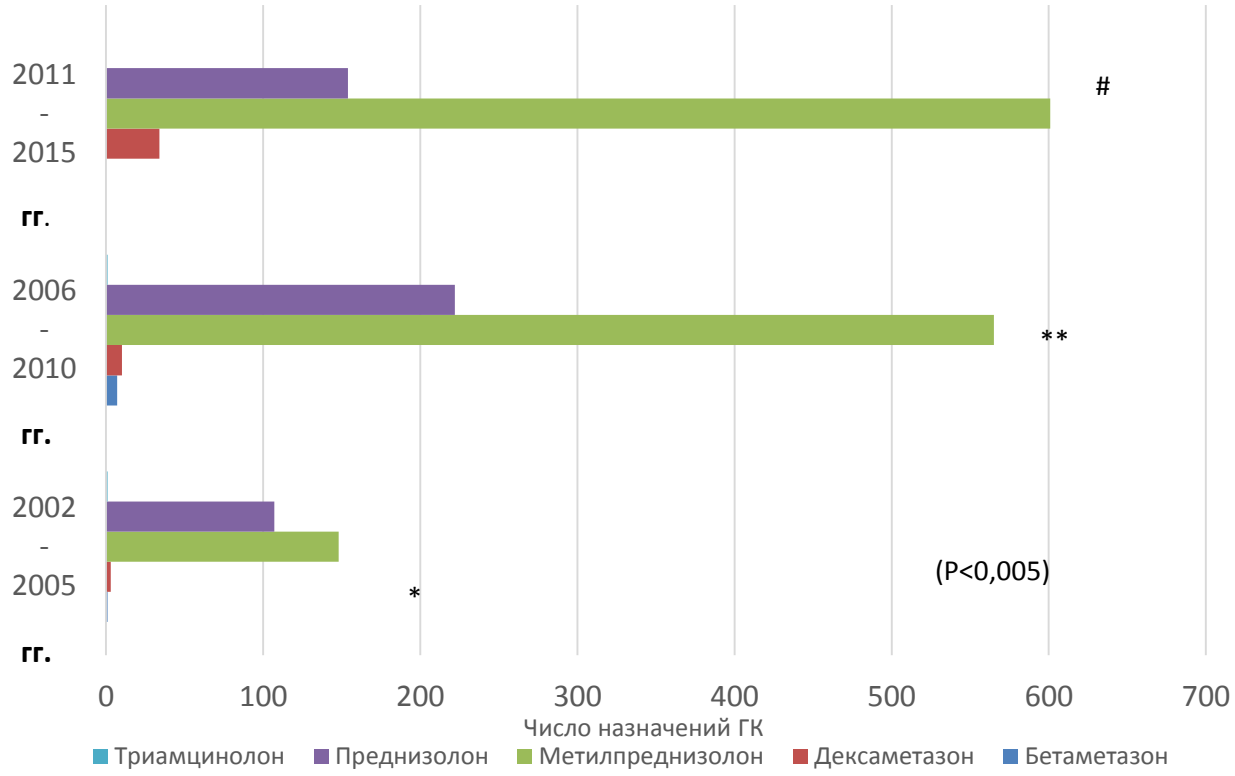
Таблица 10. Глюкокортикоиды у пациентов с сЮИА, включенных в Общероссийский регистр (n=384).

Препарат	в/в* Число пациентов (%)	Средняя доза препарата мг/кг/сут	в/м* Число пациентов (%)	Средняя доза препарата мг/кг/сут	Перорально Число пациентов (%)	Средняя доза препарата мг/кг/сут
Метилпреднизолон	248 (64,6%)	7,9±5,4 (0-38,46)	24 (6,3%)	1,9±1,8 (1-9,32)	172 (44,8%)	0,3±0,2 (0-1,57)
Преднизолон	27 (7,0%)	1,4 ±1,3 (0-5,45	21 (5,5%)	1,3±0,7 (0-3,53)	142 (37,0%)	0,4±0,3 (0-2,56)
Дексаметазон	16 (4,2%)	0,3±0,4 (0-1,9)	5 (1,3%)	0,7±1,3 (0-1,9)	9 (2,3%)	0,1±0,1 (0-0,37)

* в/в – внутривенное введение, в/м – внутримышечное введение

Анализ терапии глюкокортикоидами в динамике показал, что в период с 2002 по 2015 гг. частота назначения пероральных ГК увеличилась. Всего с 2002 по 2015 гг. было сделано 1855 назначений ГК в 668 случаев у 330/384 пациентов, что свидетельствует о том, что у одного пациента могло быть несколько назначений ГК. С 2002 по 2006 гг. ГК были назначены 280/1855 раз у 112 пациентов, с 2006 по 2010гг. частота назначений достоверно выросла и составила 805/1855 ($p<0,005$) – у 260 пациентов; с 2010 по 2015 гг. всего было сделано 789/1855 назначений ГК у 296 больных ($p<0,005$) (рис.11).

Рисунок 11. Общее число назначений ГК у пациентов с сЮИА, по данным Общероссийского регистра (2002-2015гг.), n=1855.



* сравнение показателей 2002 с 2010гг.

** сравнение показателей 2010 г. с показателями 2015 г.

сравнение показателей 2002 г. с показателями 2015 гг.

На момент анализа данных Общероссийского регистра (n=384) ГК перорально получали 158 (41,1%) пациентов, из них 115 больных (29,9%) - метилпреднизолон, 41 (10,7%) - преднизолон, 2 (0,5%) –дексаметазон.

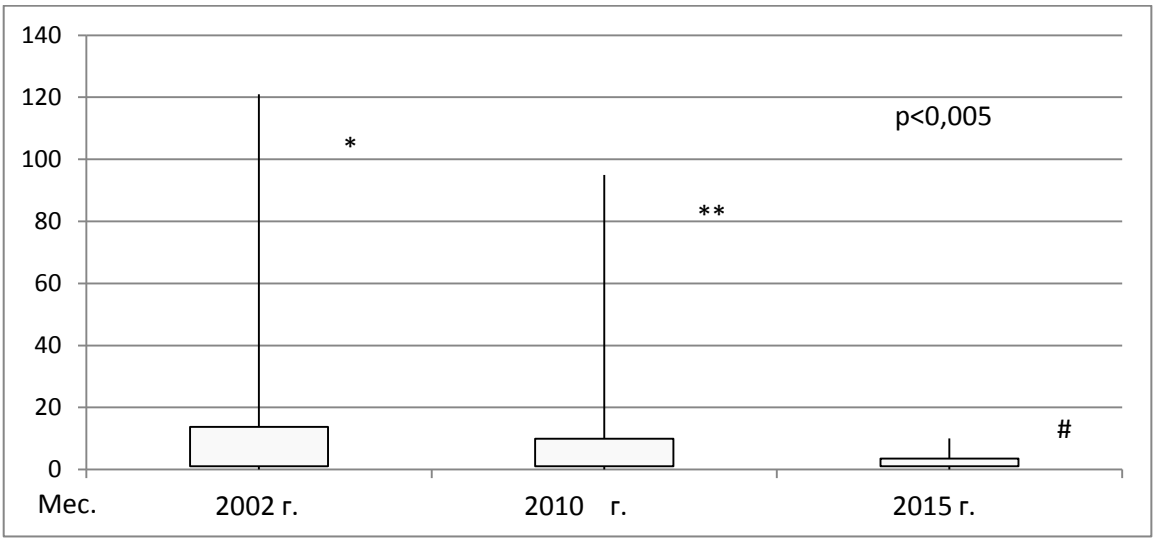
б) Длительность применения ГК (2002-2015 гг.).

ГК применялись в течение длительного времени - 23 ±24,3 мес (0-121): метилпреднизолон - 33 ±17,5 (0 – 102), преднизолон - 38±23,2 мес (0 – 75).

Анализ длительности применения ГК за период с 2002 до 2015 гг. показал, что наиболее длительно дети получали глюкокортикоиды в 2002 г. – в среднем

13,7±26,7 (0-121) мес. В 2010 г. этот показатель сократился до 9,9 ±18,3 (0 – 95) мес. В 2015 г. дети получали ГК в течение 3,5±3,8 (0 – 10) мес. (p < 0,005) (рис. 12).

Рисунок 12. Длительность применения ГК у пациентов с сЮИА, включенных в Общероссийский регистр (2002-2015гг.), n=384.



* сравнение показателей 2002 с 2010 гг.

** сравнение показателей 2010г. с показателями 2015 г.

сравнение показателей 2002 г. с показателями 2015 гг.

Данные представлены в виде M±m (верхняя гарница), отрезки – максимальная, нижняя граница – минимальная

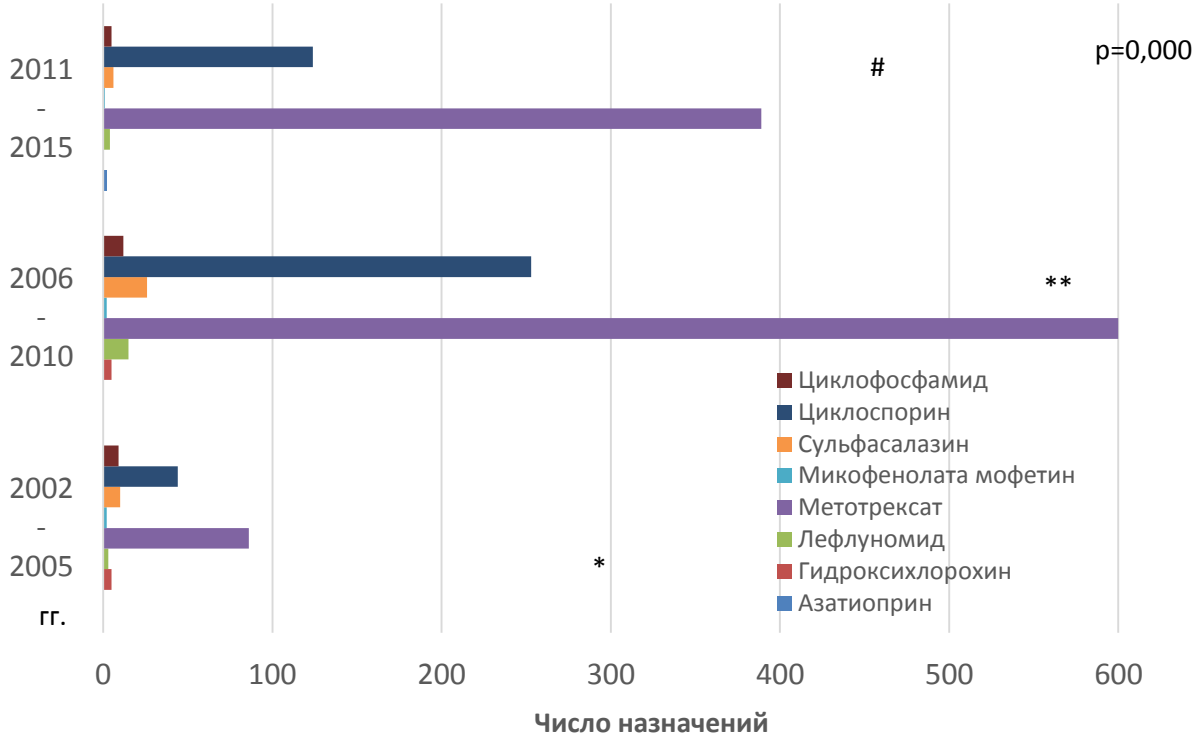
5.2.3. Иммунодепрессанты.

а) Частота и спектр применения иммунодепрессантов 2002-2015 гг.

Иммунодепрессанты за весь период анализа получали 340/384 (88,5%) пациентов. Всего было сделано 1603 назначения у 340 пациентов с сЮИА, включенных в регистр (рис. 13). Наиболее часто применялся метотрексат (МТ) - 1079/1603 назначений (70%) у 311/340 (94%) больных, реже циклоспорин (ЦиА) - 421/1603 (26,2%) назначение - у 253/340 (76%) пациентов. Также применялись, но значительно реже, другие иммунодепрессанты: сульфасалазин - 42/1603 (2,6%) назначения у 38/340 (11,2%) пациентов, циклофосфамид – 26/1603 (1,6%) назначений у 17/340 (5%) больных, лефлуномид – 22/1603 (1,4%) назначения у

18/340 (5,3%) детей, гидроксихлорохин – 10/1603 (0,6%) назначений у 10/340 (2,9%), микофеналата мофетил – 5/1603 (3,1%) назначений у 5/340 (1,5%) больных (рис.13).

Рисунок 13. Частота назначений иммунодепрессантов у пациентов с сЮИА, включенных в Общероссийский регистр (2002-2015 гг.), n=340.



* сравнение показателей 2002 с 2010 гг.

** сравнение показателей 2010г. с показателями 2015 г.

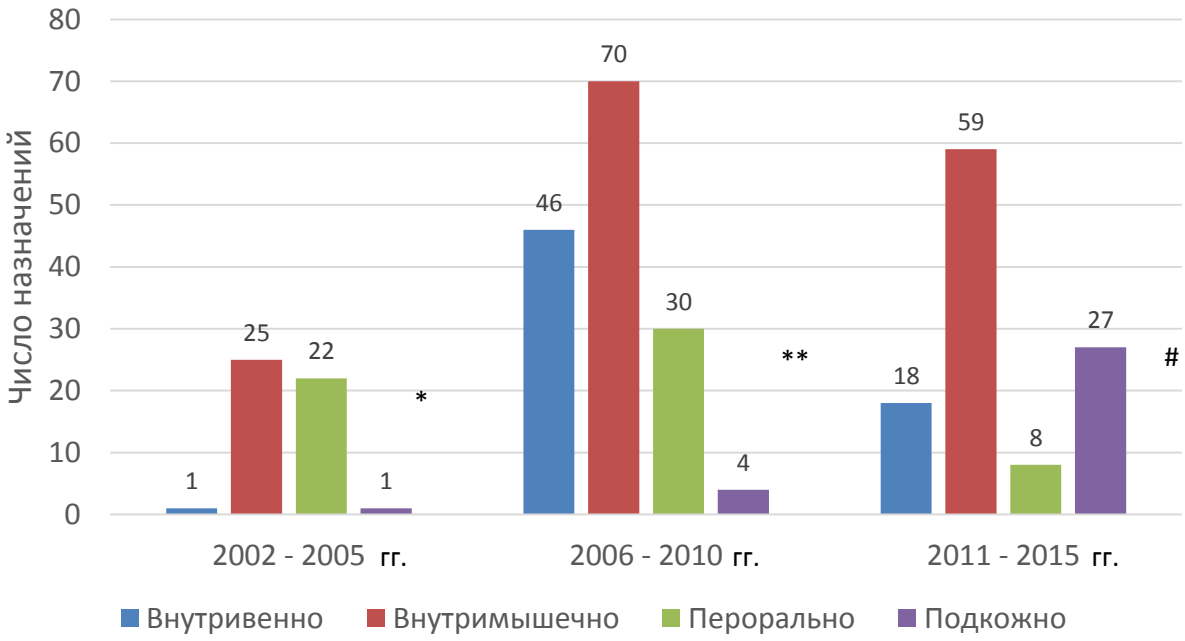
сравнение показателей 2002 г. с показателями 2015 гг.

Из иммунодепрессантов наиболее часто назначался метотрексат (МТ) – 1079/1603 (67,3%) назначений. Всего было сделано 311 первичных назначений МТ. Однако в разное время использовались различные дозировки и пути введения препарата (рис. 14). В период с 2002 по 2010 гг. активно назначался МТ для перорального приема в средней дозе 4,5±1,1 (2,5-5) мг/м^2/нед; было зарегистрировано 52/311 (16,7%) первичных назначений препарата. Всего за весь

анализируемый период было сделано 60/311 (19,3%) назначений МТ в таблетированной форме.

С 2004 г. начали применять пульс-терапию МТ в дозе 50 мг/м^2 поверхности тела в неделю (65/311 (20,9%) первичных назначений). Наиболее активно пульс-терапия МТ использовалась с 2006 по 2011 гг. (46/311 (14,8%) первичных назначений). С 2006 г. для лечения сЮИА чаще применялся МТ для п/к и в/м введения в дозе 15±7,1 (10-20) мг/м^2 поверхности тела в неделю – 129/311 (41,5%) назначений (рис. 14).

Рисунок 14. Число первичных назначений метотрексата у пациентов с сЮИА, включенных в Общероссийский регистр (2002-2015 гг.), n=311.



Вторым по частоте назначения иммунодепрессантом был циклоспорин А (421/1603 (26,2%) назначение; p=0.089) у 253/340 (74,4%) больных. Наиболее активно препарат в дозе 2,64±0,99 (0,62-7,19) мг/кг/сутки применялся с 2006 по 2010 гг. когда было сделано 297/1603 (18,5%) назначений у 173 (45%) пациентов (рис.13).

Для лечения пациентов с сЮИА, включенных в регистр, также использовались другие иммунодепрессанты: сульфасалазин, лефлуномид,

циклофосфамид, гидроксихлорохин, микофенолата мофетил, азатиоприн. (табл. 11, рис. 13). Однако частота назначения этих препаратов была значительно меньше, чем частота применения МТ и Ца (p<0,005).

Таблица 11. Иммунодепрессанты у пациентов с сЮИА, включенных в Общероссийский регистр (n= 1603/340).

МНН препарата	Число назначений/пациентов, принимающих препарат	Средняя доза на одно введение
	Назначения/пациенты	мг/кг
Циклоспорин	421/253 (26,5%/74,4%)	2,64±0,99(0,62-7,19)
Сульфасалазин	42/38 (2,6%/11,2%)	17±8,25 (3,29-36,6)
Циклофосфамид	26/17 (1,6%/5,0%)	8,66±4,88 (4,26-16,53)
Гидроксихлорохин	10/10 (0,6%/2,9%)	3,59±1,21 (1,82-5,41)
Микофенолата мофетил	5/5 (3,1%/1,5%)	750±204,12(500-1000)
Азатиоприн	2/1 (0,1%/0,3%)	1,5±0 (1,5-1,5)
Всего	506/324 (34,5%/95,3%)	

На момент проведения анализа (на 1 ноября 2015 г.) Иммунодепрессанты получали 339/384 (88%), из них: 253/339 (74,6%) метотрексат, 74 (21,8%) – циклоспорин, 6 (1,8%) – сульфасалазин, 5 (1,5%) – лефлуномид, 1 (0,3%) – циклофосфамид.

Медиана длительности приема иммунодепрессантов за весь период наблюдения составила 43(21;67): метотрексата - 40 (19;65) мес., циклоспорина - 53(28;80) мес., сульфасалазина - 89 (75,5;101) мес., лефлуномида - 44(13;82)мес., циклофосфамида - 110 (110;110) мес.

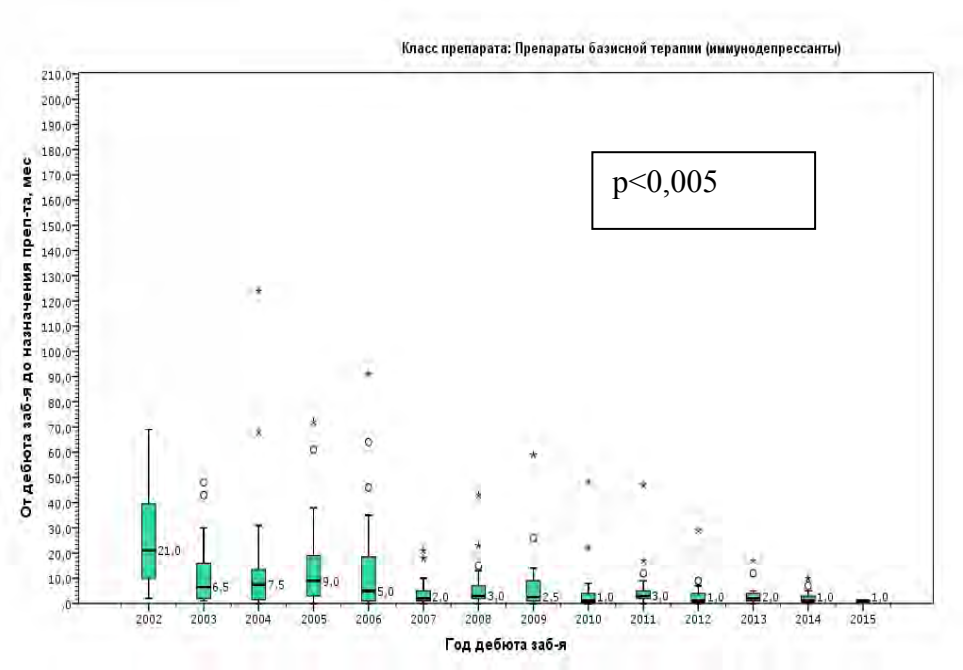
б) Длительность периода между дебютом сЮИА и назначением первого иммунодепрессанта (2002-2015 гг.).

Иммунодепрессанты назначались в поздние сроки от дебюта заболевания в среднем через 3,3 (1;5,5) мес (1 -72).

Анализ показателя в динамике (2002-2015гг.) проводился у 328 пациентов.

Наиболее поздно после манифестации болезни первый иммунодепрессант назначался в 2002 г. - через 21 (10;35) мес (2-69). В 2010 г. этот период достоверно сократился и составил 1,0 (0;3) мес (0-5). В 2015 г. первый иммунодепрессант назначался через 1,0 (0;1) мес (0–1) после начала заболевания (рис. 15).

Рисунок 15. Длительность периода между дебютом заболевания и назначением первого иммунодепрессанта у пациентов с сЮИА, включенных в Общероссийский регистр (2002-2015 гг.), n=328.



* сравнение показателей 2002 с 2010 гг.

** сравнение показателей 2010 г. с показателями 2015 г.

сравнение показателей 2002 г. с показателями 2015 гг.

Медиана: ящик 25-75%, Отрезки: минимум – максимум ,0 - Выбросы , *- Экстремальные значения

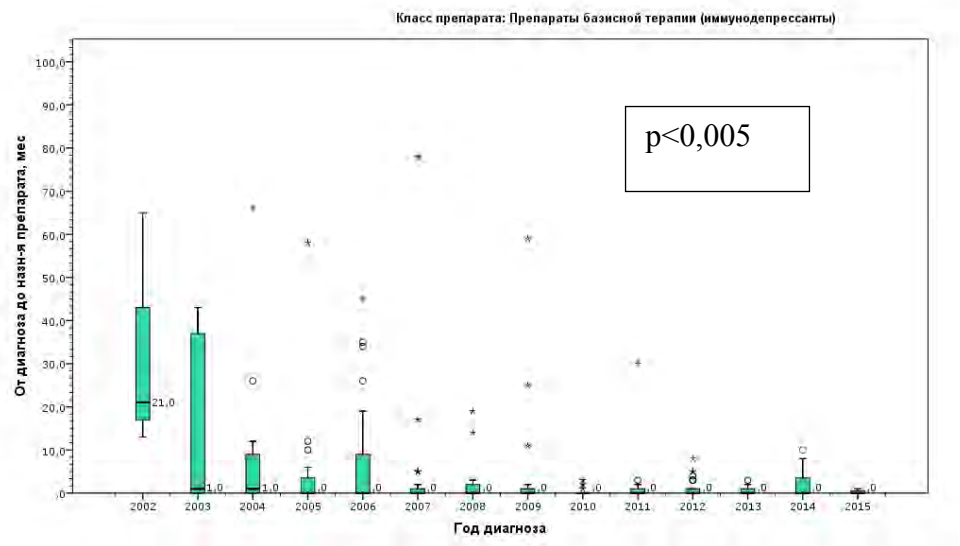
в) Длительность периода между верификацией диагноза и назначением первого иммунодепрессанта (2002-2015 гг.).

Иммунодепрессанты также поздно назначались и после верификации диагноза – через 3 (1; 4) мес (0-65).

Анализ показателя в динамике (2002-2015 гг.) проводился у 257 пациентов.

В наиболее поздние сроки после верификации диагноза иммунодепрессанты назначались в 2002 г. - через 21 (19;40) мес (13 - 65). В 2010 г. этот показатель значимо снизился и составил 0,5 (0;1) мес (0 – 1) (p<0,005). В 2015 г. иммунодепрессанты назначались сразу после установления диагноза (p<0,005) (рис. 16).

Рисунок 16. Длительность периода между верификацией диагноза и назначением первого иммунодепрессанта у пациентов с сЮИА, включенных в Общероссийский регистр (2002-2015 гг.), n=257.



* сравнение показателей 2002 с 2010 гг.

** сравнение показателей 2010 г. с показателями 2015 г.

сравнение показателей 2002 г. с показателями 2015 гг.

Медиана: ящик 25-75%, Отрезки: минимум – максимум ,0 - Выбросы , *- Экстремальные значения

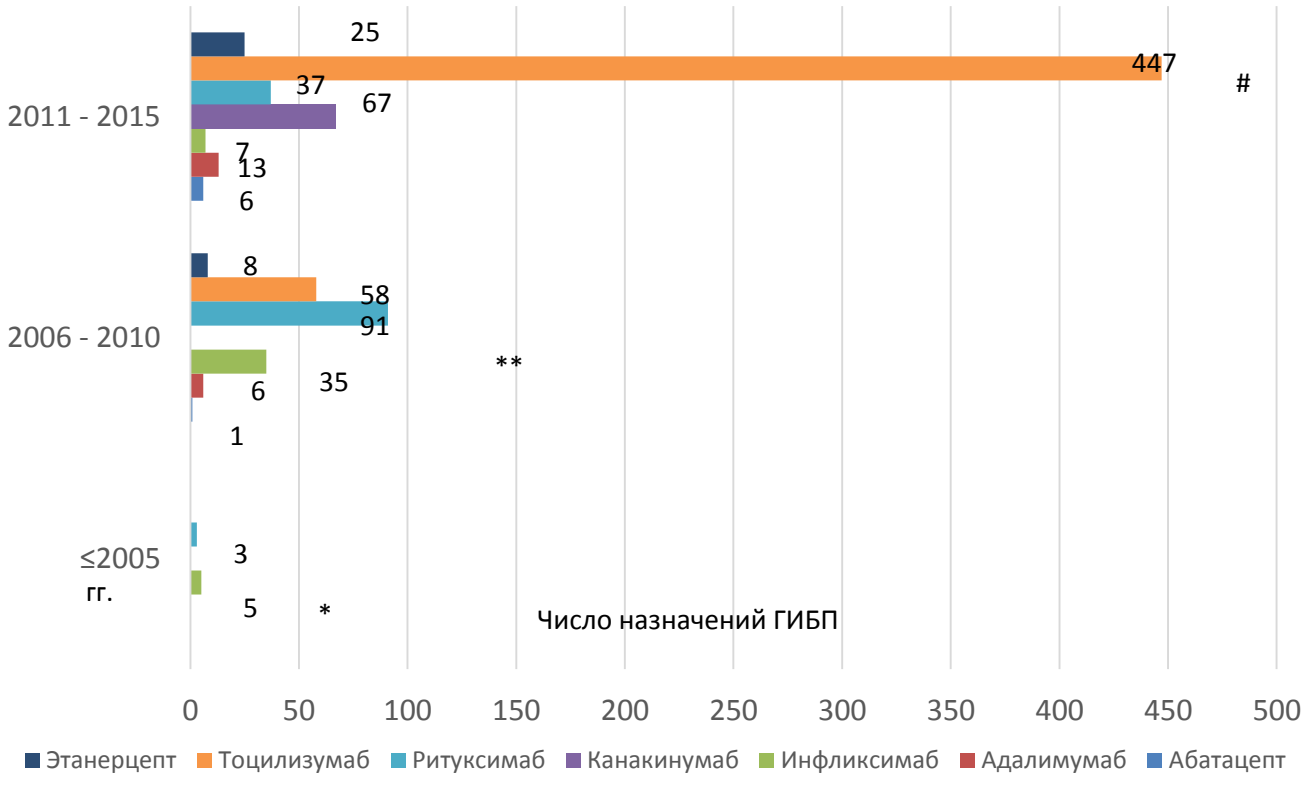
5.2.4. Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП).

а) Частота и спектр применения ГИБП (2002-2015 гг.).

За период с 2002 по 2015 гг. зарегистрировано всего 809 назначений ГИБП у 261 (68%) пациента. С 2002 по 2006 гг. было сделано 8 назначений ГИБП у 3 пациентов, из них 5/8 (62%) - инфликсимаба у 2/3 (71%) больных, 3/8 (37%)

ритуксимаба - у 1/3 (28%) пациента. В период с 2006 по 2010 гг. число назначений ГИБП значимо выросло и составило 199/809 (25%) (p<0,005) - у 60/261 пациентов (23%). В этот период наиболее часто применялся ритуксимаб – 91/199 (45,7%) назначение – у 35/60 (58,3%) больных, реже - тоцилизумаб - 58/199 (29,1%) назначений – у 20/60 (33,2%) пациентов, значительно реже применялись ингибиторы ФНОα (инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб) и абатацепт (рис.17). С 2011 по 2015 гг. число назначений ГИБП выросло более чем в 3 раза (p<0,005) и составило 602/809 (74%) - у 198/261 (75,9%) больных. Наиболее часто уже применялся тоцилизумаб - 447/602 (74,2%) назначений у 155/198 (78,2%) больных, начал применяться канакинумаб - 67/602 (11,1%) назначений у 26/198 (13,1%) пациентов (рис. 17).

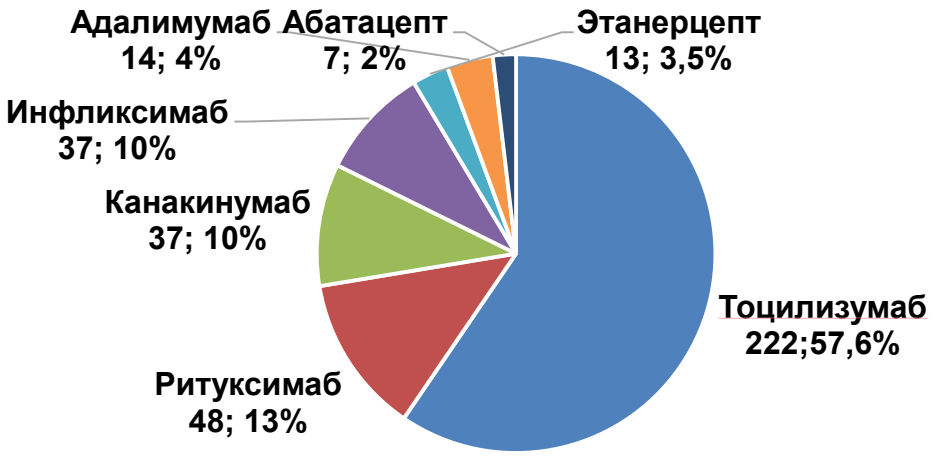
Рисунок 17. Частота назначений ГИБП у пациентов с сЮИА, включенных в Общероссийский регистр (2002-2015 гг.), n=809.



За период 2002-2015 гг. лечился ГИБП 261/384 (68%) пациент. Большинство детей - 222/384 (57,8%) получали тоцилизумаб, из них один 1/384 (0,2%)- в виде подкожных инъекций, 221/384 (57,6%) - внутривенных инфузий. Ритуксимаб назначался 48/384 (13%) больным, канакинумаб - 37/384 (10%), инфликсимаб - 37/384 (10%), этарнецепт - 13/384 (3,4%), адалимумаб - 14/384 (4%), абатацепт - 7/384 (1,8%) пациентам (рис.18).

Один ГИБП назначался – у 178/261 (68,2%) детей, 2 препарата – у 53 (20,3%), 3 – у 18 (6,9%), 4 – у 7 (2,7%), 5 – 4 (1,5%), 8 препаратов – у 1 (0,4%) пациента.

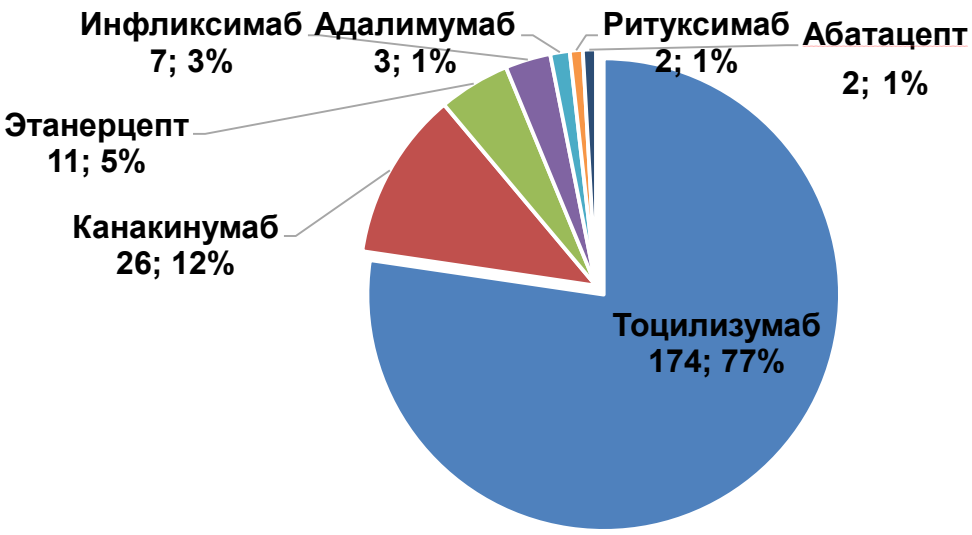
Рисунок 18. Частота применения ГИБП у пациентов с сЮИА, включенных в Общероссийский регистр (2002-2015 гг.).



На момент анализа данных Общероссийского регистра (на 1 ноября 2015 г.) ГИБП получали 225/384 (58,6%) пациентов, из них тоцилизумаб - 174 (77%), канакинумаб - 26 (12%), этанерцепт - 11(5%), инфликсимаб - 7 (3%), адалимумаб - 3 (1%), ритуксимаб и абатацепт по 2 (1%) больных, соответственно (рис.19).

Медиана длительности применения ГИБП составила 30 (10;50) мес.

Рисунок 19. Спектр ГИБП у пациентов с сЮИА, включенных в Общероссийский регистр, на момент анализа данных (1 ноября 2015 г.), n=384.



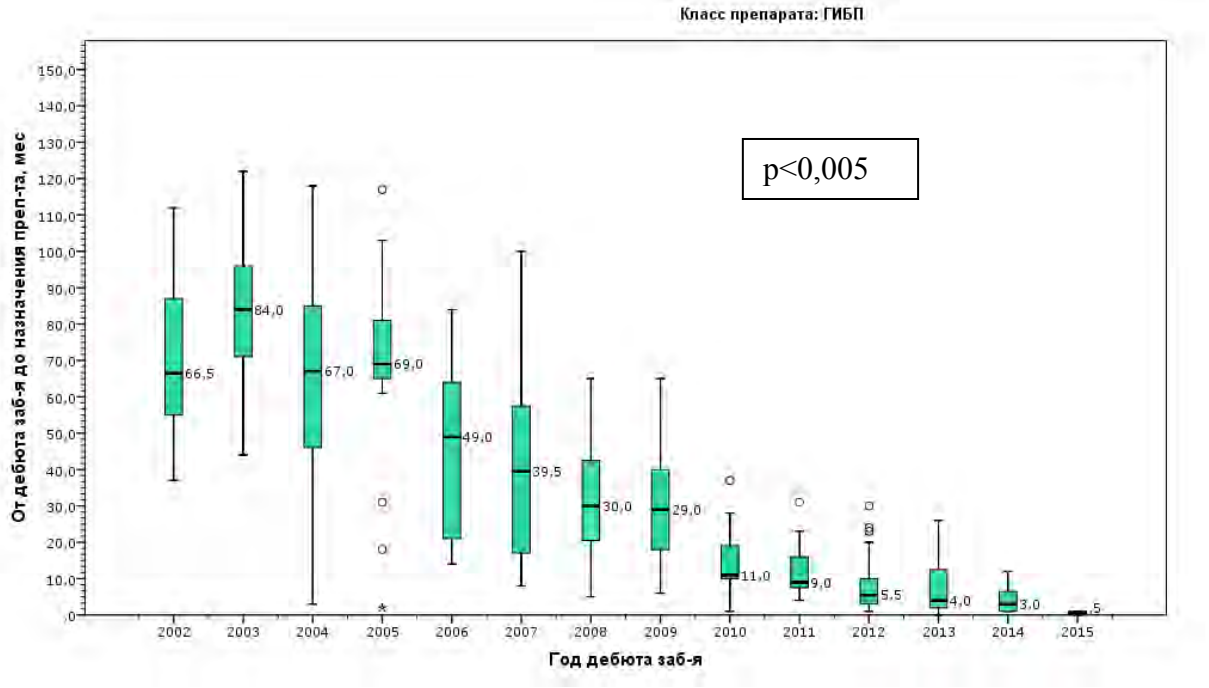
б) ***Длительность периода между дебютом сЮИА и назначением первого ГИБП (2002-2015 гг.).***

Показатель анализировался у 261 пациента.

ГИБП у большинства пациентов назначались в поздние сроки после дебюта заболевания. Медиана длительности периода между манифестацией сЮИА и назначением первого ГИБП составила 35 (15;95) мес.

В наиболее поздние сроки после дебюта заболевания по объективным причинам ГИБП назначались в 2002 г.– через 66,5 (50;90) мес. В 2010 г. терапия ГИБП инициировалась уже через 11 (10;22) мес. (10-30), а в 2015 г. через 1 (0;1) мес. (0-1,0) после манифестации первых признаков сЮИА (рис. 20).

Рисунок 20. Длительность периода между дебютом заболевания и назначением первого ГИБП у пациентов с сЮИА, включенных в Общероссийский регистр (2002-2015 гг.), n=261.



* сравнение показателей 2002 с 2010 гг.

** сравнение показателей 2010г. с показателями 2015 г.

сравнение показателей 2002 г. с показателями 2015 гг. Медиана: ящик 25-75%, Отрезки: минимум – максимум ,0 - Выбросы , *- Экстремальные значения

в) ***Длительность периода между верификацией диагноза и назначением первого ГИБП (2002-2015 гг.).***

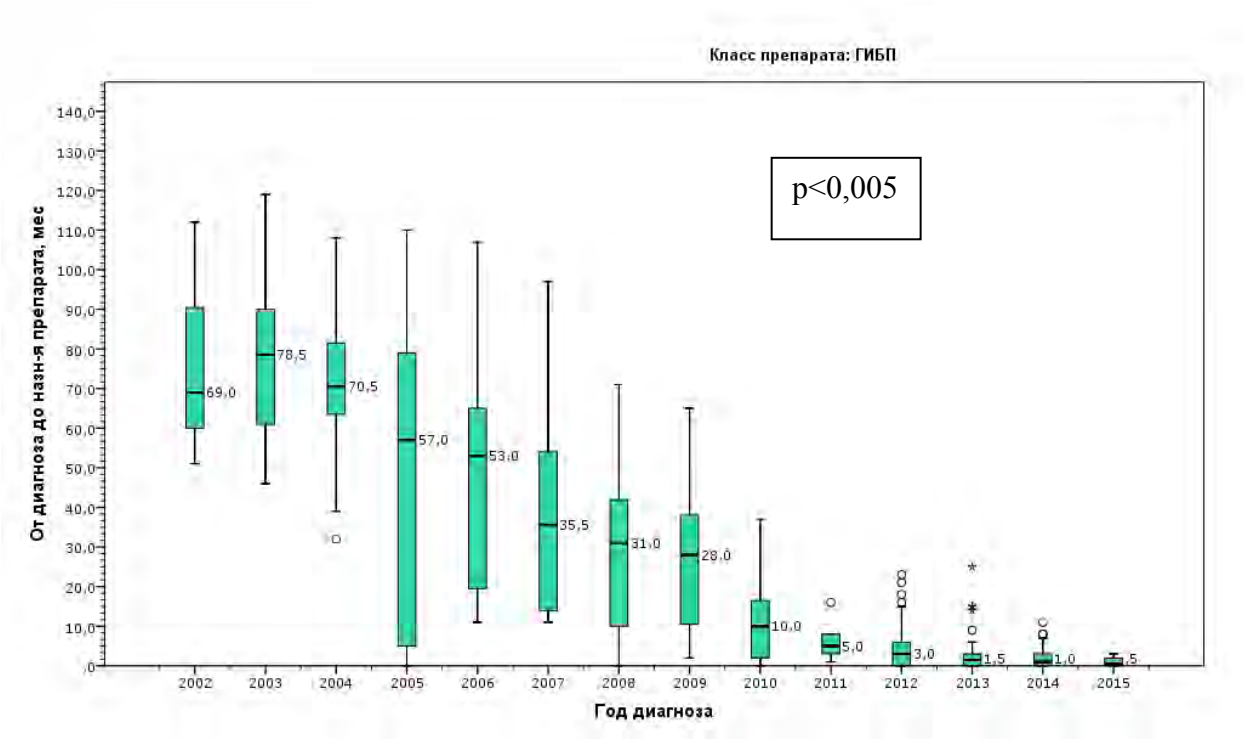
Генно-инженерные препараты также поздно назначались и после верификации диагноза.

Медиана длительности периода между установлением диагноза и назначением первого ГИБП составила 25 (10;80) мес.

Анализ длительности периода между верификацией диагноза и назначением первого ГИБП в динамике (2002-2015 гг.) показал, что в 2002 г. ГИБП назначались в наиболее поздние сроки – через 69 (60;90) мес. В 2010 г. терапия

ГИБП инициировалась уже через 10 (3;20) мес (2-40), в 2015 г. - через 0,5 (0;1) мес (0 - 3,0) после верификации диагноза (рис. 21).

Рисунок 21. Длительность периода между верификацией диагноза и назначением первого ГИБП у пациентов с сЮИА, включенных в Общероссийский регистр (2002-2015 гг.), n=261.



* сравнение показателей 2002 с 2010 гг.

** сравнение показателей 2010 г. с показателями 2015 г.

сравнение показателей 2002 г. с показателями 2015 гг.

Медиана: ящик 25-75%, Отрезки: минимум – максимум ,0 - Выбросы , *- Экстремальные значения

Заключение

Таким образом, результаты этого фрагмента работы позволят сделать следующие выводы:

- до верификации диагноза 98,9% детей необоснованно назначались антибиотики (3,8±0,5 на 1 больного), включая антибиотики резерва, 20% проводились внутривенные инфузии иммуноглобулина человека нормального, 1,6% - плазмаферез; несмотря на неустановленный диагноз у 70% пациентов

применялись глюкокортикоиды, из них пульс-терапия мега-дозами метилпреднизолона – у 62%, перорально – у 46%, внутривенно и перорально – у 40% детей;

- после верификации диагноза неоправданно длительно применялись НПВП и ГК (≥5 и 3 лет, соответственно); в качестве препарата первого выбора применялись ГК (1855 назначений у 86%), иммунодепрессанты получали 89% пациентов, из них 91% - метотрексат; 76% - циклоспорин, не включенный в клинические рекомендации по лечению сЮИА; первый иммунодепрессант и ГИБП назначались в поздние сроки после дебюта сЮИА - через 3,3 (1;5,5) и 35 (15; 95) мес, соответственно; из ГИБП наиболее часто назначался тоцилизумаб (у ~ 60%); один ГИБП применялся у ~ 70%, от 2 до 5 - у одной трети больных.

Многолетний анализ (2002-2015 гг.) медицинской помощи детям с сЮИА по данным Общероссийского регистра позволяет сделать следующий вывод:

- за период с 2002 по 2015 гг. значимо улучшилась медицинская помощь детям с сЮИА. В 2015 г. диагноз устанавливался уже через 4 мес после манифестации болезни (через 26 мес - в 2002 г.); дети направлялись в федеральные и региональные центры через 3,3 и 0,5 мес после дебюта и верификации сЮИА (через 75 и 81 мес - в 2002 г.); НПВП и ГК применялись в течение 1,0 и 3,5 мес (81,5 и 14 мес - в 2002 г.); первый иммунодепрессант и ГИБП назначались через 1 мес после манифестации сЮИА (через 21 и 67 мес - в 2002г.); частота применения ГИБП увеличилась с 8 до 447 - у 0,8% и 68% пациентов, соответственно.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Клинический пример 1.

Пациентка Карина Р., 2003 г. рождения больна с возраста 7 лет, когда в мае 2012 г., появились фебрильная лихорадка, сыпь на теле и конечностях (пятнисто-папулезная, мигрирующая с угасанием в течение суток, шелушение кожи кистей рук), боль в ногах и плечах. Ребенок был госпитализирован в стационар по месту жительства в педиатрическое отделение. При обследовании в клиническом анализе крови выявлено повышение СОЭ до 55 мм/ч, лейкоцитоз (число лейкоцитов - $14x10^9$/л), при иммуноферментном анализе обнаружены положительные антитела к лямблиям и иерсиниям. Выставлен диагноз: псевдотуберкулез, экзантемно-суставная форма, кишечный лямблиоз. Девочке проводили антибактериальную терапию. На фоне лечения пятнисто-папулезная сыпь угасла, купировались лихорадка и боли в суставах.

Осенью 2012 г. без видимых причин вновь появляются субфебрильная лихорадка, высыпания на коже. Сыпь носила мелкопапулезный и уртикарный, характер, исчезала во второй половине дня. При обследовании в кале дважды выявлены яйца гельминтов (аскариды). В связи с этим девочке был проведен курс этиотропной терапии. При повторном обследовании кала яйца глист не выявлены.

01.02.2013 г. у ребенка впервые появились отек, гиперемия кожи и боль при пальпации и движении в области плюснефаланговых суставов II-IV пальцев левой стопы. Хирургом по месту жительства выставлен диагноз флегмона, назначены антибактериальные и антигистаминные препараты, местно - мазь Вишневского. Эффекта от проводимой терапии не было.

В течение 4 месяцев у ребенка сохранялся субфебрилетет, рецидивировали воспалительные изменения в суставах. Состояние трактовалось как инфекционный процесс и девочке неоднократно проводились курсы

антибактериальной терапии. С 30.05.13 г температура приобретает фебрильный характер, подъемы наблюдались в утренние часы.

Девочка периодически жаловалась на боль в левом коленном суставе. Ребенок был госпитализирован в инфекционное отделение стационара по месту жительства с диагнозом: «лихорадка неясного генеза». В стационаре пациентке проводилась антибактериальная терапия цефтриаксоном в течение 7 дней, азитромицином в течение 4 дней. На фоне лечения положительной динамики в состоянии ребенка не было, сохранялась фебрильная лихорадка. Появились жалобы на утреннюю скованность в суставах кистей, преимущественно в межфаланговых суставах V пальцев обеих рук. Нарастали воспалительные изменения в клиническом и иммунологическом анализах крови: анемия (гемоглобин - 85 г/л), тромбоцитоз (число тромбоцитов -784х$10^{*9/}$л), лейкоцитоз (число лейкоцитов - 16х$10^{*9/}$л.), ускорение СОЭ до 67 мм/час; повышение сывороточной концентрации С-реактивного белка до 14 мг/л. В этот период у пациентки впервые был заподозрен сЮИА. Ребенку было проведено компьютерное исследование грудной, брюшной полостей, органов малого таза, коленных и тазобедренных суставов, биопсия костного мозга и лимфатического узла. По данным проведенных исследований выявлены: синовит левого коленного сустава, гепатоспленомегалия, генерализованная лимфаденопатия. По результатам клинико-лабораторно-инструментального обследования установлен диагноз «Юношеский артрит с системным началом». Диагноз был верифицирован через 12 мес, после дебюта заболевания в стационаре по месту жительства. Ребенку были назначены нестероидные противовоспалительные препараты. Пациентка направлена в специализированное отделение ФЦ.

В августе 2013 г. через год после дебюта заболевания (май 2012 г.) девочка впервые была направлена в специализированное ревматологическое отделение Научного центра здоровья детей РАМН.

При поступлении в отделение состояние ребенка было расценено как тяжелое. Отмечались ежедневные подъемы температуры тела до фебрильных цифр, выраженная припухлость коленных (рис. 22 г.), голеностопных, лучезапястных, локтевых суставов, мелких суставов кистей и стоп с сильной болью и ограничением движений (рис. 22 б). Длительность утренней скованности составила 4 часа. Девочка практически не вставала из-за боли в суставах, не могла себя обслуживать. При физикальном обследовании обращали на себя внимание бледность кожных покровов, «тени» под глазами. При лабораторном обследовании: в клиническом анализе крови отмечались анемия, тромбоцитоз, значительное ускорение СОЭ; при иммунологическом обследовании - повышение сывороточной концентрации С-реактивного белка более чем в 10 раз (табл.11). Учитывая клиническую картину болезни (длительную лихорадку, сыпь, генерализованный суставной синдром, гепатоспленомегалию, лимфаденопатию), высокие лабораторные показатели активности болезни (СОЭ и СРБ) подтвержден диагноз системный ювенильный идиопатический артрит (согласно МКБ Х - М 08.2 «Юношеский артрит с системным началом»).

В связи с тяжелым состоянием, активными системными проявлениями девочке был назначен тоцилизумаб - ингибитор ИЛ-6. Препарат вводился внутривенно капельно в дозе 8 мг/кг массы тела 1 раз в 2 недели.

В связи с генерализованным суставным синдром, который проявлялся выраженной припухлостью коленных, голеностопных, лучезапястных, локтевых суставов, мелких суставов кистей и стоп с сильной болью и ограничением движений, длительной утренней скованностью в сочетании с терапией тоцилизумабом был назначен метотрексат в дозе 15 мг/м^2 поверхности тела в неделю подкожно.

Анализ темпов развития терапевтического эффекта тоцилизумаба и метотрексата показал, что уже после первого введения купировалась лихорадка,

девочка стала более активной; через 4 нед продолжительность утренней скованности сократилась и составляла 30-40 мин, уменьшилась интенсивность боли, нарос объем движений в коленных (рис. 22 в.), лучезапястных, голеностопных, локтевых суставах, мелких суставах кистей (рис. 22 а.), девочка начала себя обслуживать, снизились лабораторные показатели активности болезни (табл. 12). Через 4 мес наблюдения состояние ребенка оставалось стабильным: девочка не лихорадила, купировались сыпь и утренняя скованность, полностью восстановился объем движений в коленных, голеностопных, лучезапястных, тазобедренных, локтевых суставах, мелких суставах кистей. У девочки была зарегистрирована стадия неактивной болезни. Нежелательных явлений на фоне лечения тоцилизумабом с метотрексатом не отмечено.

Назначение человеческих моноклональных антител к рецептору ИЛ 6 в комбинации с МТ обеспечило снижение клинических и лабораторных показателей активности болезни, развитие ремиссии системных проявлений и суставного синдрома, что позволило избежать назначения глюкокортикоидов per os.

Данный клинический случай полностью отражает заключения, сделанные по результатам проведенного исследования. Ребенку до постановки диагноза системный ювенильный идиопатический артрит, были установлены следующие диагнозы: глистная инвазия, флегмона, "лихорадка неясного генеза". Девочке было проведено 6 курсов антибактериальной терапии до верификации диагноза сЮИА. Диагноз сЮИА был поставлен через год после дебюта, когда ребенок был уже практически полностью обездвижен. В специализированный ревматологический стационар федерального центра девочка впервые была направлена через 14 мес. после дебюта заболевания и через 2 мес. после установления диагноза по месту жительства. Первый иммунодепрессант – метотрексат и ГИБП – тоцилизумаб были назначены только в федеральном центре уже в поздние сроки – через 14 мес после дебюта сЮИА и 2 мес после верификации диагноза.

Таблица 12. Клинические и лабораторные показатели активности сЮИА пациентки Карины, на фоне лечения тоцилизумабом с метотрексатом

Показатели	**Длительность терапии тоцилизумабом**			
	Фон	**1 день**	**4 недели**	**20 недель**
Температура тела (С°)	39,0	36,7	36,6	36,7
СОЭ (мм/час) (0-20)	45	10	4	5
Гемоглобин (г/л) (120-160)	100	120	127	123
Тромбоциты ($x10^9$/л) (150-440)	900	714	625	300
Лейкоциты ($x10^9$/л) (5,6-11,5)	14,46	10,91	6,52	7,3
СРБ (мг/л) (до 5)	56,1	5,26	<1	<1
Улучшение по критериям АКР педи	-	-	90%	90%
Число суставов с активным артритом	14	10	Нет	Нет
Сыпь	+	-	-	-
Стадия неактивной болезни			+	+

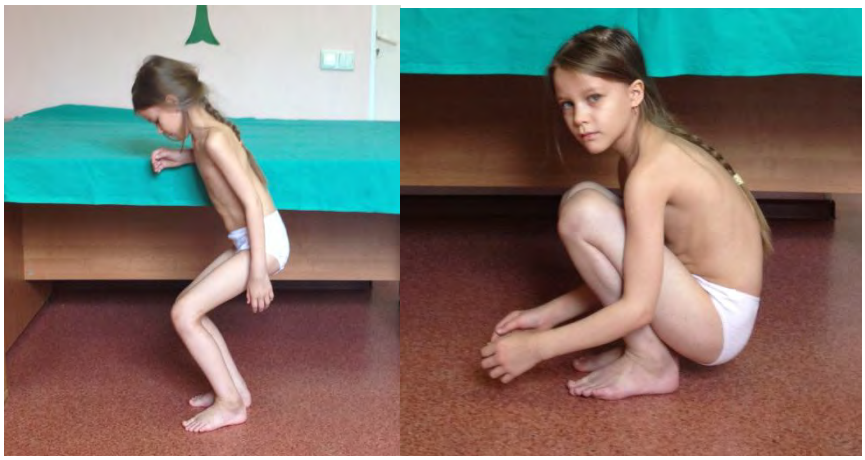
Рисунок 22. Внешний вид больной до и на фоне лечения тоцилизумабом



Рисунок 22 (а. и б.) 22 а— воспалительные изменения в мелких суставах кисти до назначения тоцилизумаба; 22б – отсутствие воспалительных изменений в мелких суставах кисти, на фоне лечения тоцилизумабом



Рисунок 22 (в. и г) 22 в. — воспалительные изменения в коленных суставах до назначения тоцилизумаба; 22 г. – отсутствие воспалительных изменений в коленных суставах, на фоне лечения тоцилизумабом



Клинический пример 2.

Пациентка Софья С. 2012 г.р. больна с возраста 7 мес., когда в июне 2013 г. появилась сыпь на теле и конечностях (пятнисто-папулезная, мигрирующая с угасанием в течение суток). Ребенок консультирован педиатром по месту жительства, установлен диагноз «Атопичекий дерматит», назначена местная терапия (мази, содержащие ГК) и антигистаминные препараты перорально. Эффекта от проводимой терапии не было. Через несколько дней появились субфебрильная лихорадка и припухлость коленных и голеностопных суставов. Девочка была госпитализирована в инфекционный стационар по месту жительства. При поступлении в стационар состояние ребенка было расценено как тяжелое, за счет лихорадки и полиартрита (у пациентки выявлялись островоспалительные изменения в коленных, голеностопных, лучезапястных суставах). При физикальном обследовании выявились пятнисто-папулезная сыпь, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия. В клиническом анализе крови: повышение СОЭ до 45 мм/ч, лейкоцитоз (число лейкоцитов $19x10^9$/л), анемия (гемоглобин 90 г/л), в иммунологическом анализе крови - повышение сывороточного уровня С-реактивного белка до 20 г/л (норма до 5 г/л). Выставлен диагноз острая респираторная вирусная инфекция. Ребенку проводились 2 курса антибактериальной терапии без положительного эффекта, планово был назначен НПВП - ибупрофен. У девочки сохранялись лихорадка, пятнисто-папулезная сыпь на коже, полиартрит. Пациентке была проведена биопсия костного мозга, компьютерная томография органов грудной клетки. Патологии не выявлено. По результатам клинико-лабораторно-инструментального обследования установлен диагноз «Юношеский артрит с системным началом» через 2 мес. после дебюта заболевания. Девочке был назначен преднизолон для перорального приема в дозе 1 мг/кг/сутки (10 мг/сутки). На фоне лечения глюкокортикоидами состояние пациентки улучшилось: купировались лихорадка и сыпь. Однако сохранялись островоспалительные изменения в коленных, лучезапястных и голеностопных суставах.

Для подтверждения диагноза родители ребенка поехали на консультацию в одну из клиник Израиля. Учитывая данные анамнеза и осмотра, диагноз сЮИА был подтвержден. Рекомендовано продолжить прием преднизолона per os в дозе 10 мг/сутки (1 мг/кг/сутки). Были проведены внутрисуставные инъекции триамцинолона ацетонида в коленные, голеностопные, локтевые, лучезапястные суставы, с кратковременным положительным эффектом. Несмотря на лечение преднизолоном в высокой дозе суставной синдром продолжал рецидивировать, периодически поднималась температура до фебрильных значений.

Через год после начала заболевания и через 10 мес после постановки диагноза девочка была госпитализирована в ревматологическое отделение НЦЗД РАМН.

При поступлении в отделение у ребенка отмечались периодические подъемы температуры тела до фебрильных цифр, выраженная припухлость и ограничение движений в коленных, голеностопных, лучезапястных и мелких суставах кистей рук. Девочка не вставала на ножки, не ходила. Доза преднизолона составляла 10 мг/сутки (0,8 мг/кг). При физикальном обследовании обращали на себя внимание синдром Кушинга, отставание в физическом развитии, нанизм – рост 70 см (нижняя граница нормы 75,5 – верхняя 80,5 см), гепатоспленомегалия, лимфаденопатия. В клиническом анализе крови отмечались тромбоцитоз, лейкоцитоз; в иммунологическом анализе – повышение сывороточной концентрации С-реактивного белка (табл.12). Диагноз системный ювенильный идиопатический артрит (согласно МКБ Х – М 08.2 «Юношеский артрит с системным началом»), был подтвержден.

Учитывая тяжесть состояния, гормонозависимость, прогрессирующий суставной синдром – пациентке был назначен тоцилизумаб. Препарат вводился внутривенно капельно в дозе 12 мг/кг массы тела 1 раз в 2 недели. Уже после первой инфузии девочка стала более активной, купировалась лихорадка, в клинической анализе крови снизились число тромбоцитов, лейкоцитов (табл. 12). Через 6 недель купировалась припухлость и нарос объем движений в

коленных, голеностопных, лучезапястных суставах, мелких суставах кистей; девочка стала более активная, стала вставать и пытаться самостоятельно ходить; снизились лабораторные показатели активности болезни (табл. 13). Пациентке было начато постепенное снижение дозы пероральных глюкортикоидов. Через 4 мес наблюдения состояние ребенка оставалось стабильным: девочка не лихорадила, полностью восстановился объем движений в пораженных суставах, нормализовались лабораторные показатели активности (нормализовался уровень гемоглобина, число лейкоцитов, тромбоцитов, СРБ), зарегистрирована стадия неактивной болезни. Преднизолон был отменен. Девочка начала расти (за 6 мес. – ребенок вырос на 7 см), самостоятельно ходить. Нежелательных явлений на фоне лечения тоцилизумабом не отмечено.

Данный клинический пример также отражает выводы, сделанные по результатам проведенного исследования. Диагноз был установлен в относительно ранние сроки – через 2 мес. после дебюта заболевания; ребенку был назначен преднизолон per os в высоких дозах (1 мг/кг), который он получал в течение 1 года (в соответствии с клиническими рекомендациями - не более 2-х недель), в специализированное отделение ФЦ ребенок был направлен лишь через 1 год после дебюта сЮИА, где и был назначен первый ГИБП (через 12 мес после начала болезни и 10 мес после установления диагноза.

Таблица 13. Клинические и лабораторные показатели активности сЮИА у пациентки Софьи, на фоне лечения тоцилизумабом

Показатели (норма)	**Длительность терапии тоцилизумабом**			
	Фон	**1 день**	**4 недели**	**24 недели**
Температура тела (С°)	39,0	36,7	36,6	36,7
СОЭ (мм/час) (0-20)	10	10	4	5
Гемоглобин (г/л)	100	120	127	123

(120-160)				
Тромбоциты (х10^9/л) (150-440)	860	714	625	300
Лейкоциты (х10^9/л) (5,6-11,5)	17,46	10,91	6,52	7,3
СРБ (мг/л) (до 5)	6,1	5,26	<1	<1
Процент улучшения по критериям АКР педи	-	-	90%	90%
Число суставов с активным артритом	12	12	8	-
Лимфаденопатия	+	+	-	-
Гепатомегалия	+	+	-	-
Стадия неактивной болезни	-	-	-	+

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Системный ювенильный идиопатический артрит редкий, тяжелый вариант ювенильного идиопатического артрита с неблагоприятным прогнозом у 50% пациентов [6]. Для улучшения прогноза у заболевших детей своевременно установить диагноз и назначить противоревматическую терапию в соответствии с утвержденными клиническими рекомендациями. Мониторинг заболевания и медицинской помощи должен осуществляться от момента дебюта заболевания, установления диагноза в течение многих лет в реальной клинической практике. Союзом педиатров России и группой компаний Астон Консалтинг была разработана электронная база данных «Общероссийский регистр пациентов с системным ЮИА», что позволило начать исследование целью, которого явилось изучить эффективность ее применения как инструмента многолетнего мониторинга заболевания и медицинской помощи детям с сЮИА.

Нами были поставлены следующие задачи: разработать карту для электронной базы данных «Общероссийский регистр пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом»; установить особенности сЮИА у пациентов, включенных в Общероссийский регистр; провести анализ медицинской помощи детям с сЮИА по данным Общероссийского регистра; проанализировать лекарственную терапию до и после верификации диагноза у пациентов с сЮИА, включенных в Общероссийский регистр; провести многолетний (с 2002 по 2015 гг.) сравнительный анализ медицинской помощи детям с сЮИА по данным Общероссийского регистра.

Исследование было мультицентровым, ретроспективным, в котором приняли участие 11 специалистов детских ревматологов из 5 федеральных и региональных центров.

На первом этапе проведения анализа нами была разработана карта для электронной базы данных «Общероссийский регистр пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом».

Карта включала следующие разделы: общие сведения (врач, № карты); персональные данные (ФИО, пол, дата рождения), контактная информация (регион регистрации); перенесенные заболевания; сведения о заболевании (предполагаемый триггерный фактор, дата начала и длительность болезни, даты установления диагноза, первого и последнего обращения в федеральные и региональные центры); симптомы системного ювенильного идиопатического артрита в дебюте заболевания (лихорадка, пятнистая сыпь, лимфаденопатия, гепато и/или спленомегалия, серозит, артрит); критерии исключения; семейный анамнез по ревматическим болезням; лекарственная терапия.

Особенности сЮИА оценивались по следующим показателям: возраст ребенка на момент дебюта и длительность болезни; наличие наследственной предрасположенности к ревматическим заболеваниям; гендерные различия в частоте сЮИА; триггерные факторы; частота системных проявлений (лихорадка, сыпь, гепато и/или спленомегалия, кардит) и артрита в дебюте заболевания.

Медицинская помощь детям с сЮИА анализировались по следующим показателям: стационары, в которые госпитализировались пациенты после дебюта заболевания; диагнозы, которые устанавливались до верификации сЮИА; сроки установления диагноза после дебюта сЮИА; сроки госпитализации в специализированные ревматологические отделения федеральных и региональных центров от манифестации болезни и верификации диагноза; лекарственная терапия.

Лекарственная терапия анализировалась по следующим показателям: частота назначения жаропонижающих средств, антибактериальных препаратов, глюкокортикоидных гормонов, иммуноглобулина человека нормального - до верификации диагноза; частота, спектр и длительность применения НПВП, ГК, иммунодепрессантов и ГИБП; длительность периода между дебютом заболевания, установлением диагноза и назначением первого иммунодепрессанта и ГИБП - после верификации диагноза.

Медицинская помощь детям с сЮИА по данным Общероссийского регистра анализировались в динамике за период с 2002 по 2015 гг.

Электронные карты пациентов заполнялись врачами с использованием специально разработанного программного обеспечения – онлайн CRM-платформы на базе Microsoft Dynamics CRM.

На первом этапе исследования выявлялись особенности сЮИА у когорты пациентов, включенных в Общероссийский регистр.

В регистр были включены 384 пациента, 213 девочек (55%) и 171 мальчик (45%) в возрасте от 2 лет до 18 лет (средний возраст – 12±4,2 г.). Соотношение девочек и мальчиков составило - 1,25:1. Достоверной гендерной разницы в частоте развития сЮИА выявлено не было (p=0,000). Почти у 90% пациентов был «поздний» ЮИА (длительностью более 2х лет). Медиана длительности болезни на момент включения в регистр составила 6,0 (3;10) лет (10мес-17лет).

Большинство пациентов, включенных в регистр, - 221 (57,7%), были зарегистрированы в Центральном - 153 (40%) и Приволжском - 68 (17,7%) Федеральных округах, 43 (11,2%) - в Южном, 34 (8,9%) - в Уральском, 29 (7,6%) - в Северо-Кавказском, 26 (6,7%) - в Сибирском, 22 (5,8%) – в Северо-Западном, 14 (3,6%) - в Дальневосточном Федеральном округе. Наибольшее число больных зарегистрировано в г. Москве - 46 (12%) и Московской области - 23 (6%).

Триггерные факторы заболевания были выявлены у 152 (40%) пациентов, включенных в Регистр, из них у 119 (31%) пусковым фактором сЮИА была бактериальная или вирусная инфекция, у 11 (3%) - травма, у 2 (1%) - инсоляция. У 232 (60%) пациентов триггерный фактор выявлен не был.

Наследственный анамнез по ревматическим болезням был отягощен у 35 (9%) пациентов, из них у 6-ти (1,6%) - у родственников первой линии родства (ревматоидный артрит - у 2 (0,5%), системная красная волчанка - у 2 (0,5%), системный васкулит – у 1 (0,26%), системная склеродермия - у 1 (0,26%)), у 29 (7,6%) больных - у родственников второй линии родства. У 349 (91%) пациентов наследственность по ревматическим болезням не была отягощена.

Анализ возраста и характера дебюта системного ЮИА, по данным регистра показал, что большинство детей - 281/384 (70 %) заболели в возрасте до 5 лет; 95/384 (25%) - до 2-х лет. Медиана возраста дебюта заболевания составила 3 (2;12) г. (3-15). Манифестация симптомов сЮИА была острой у всех детей. Фебрильная лихорадка зарегистрирована у 100% больных, сыпь - у 190 (49,5%), лимфаденопатия - у 128 (33,4 %), органомегалия - у 130 (39%), серозит - у 57 (15%) пациентов. Среднее число системных проявлений на 1 больного составило 3,5±0,5 (3-5). Активный артрит в дебюте заболевания развился у 174 (45,5%) больных, у 210 (55,5%) были артралгии, а артрит манифестировал через 3-6 мес. после дебюта системных проявлений.

На следующем этапе исследования анализировалась медицинская помощь детям с сЮИА, включенных в Общероссийский регистр: стационары, в которые госпитализировались пациенты, диагнозы, которые им устанавливались, сроки верификации диагноза сЮИА и госпитализации специализированные ревматологические отделения федеральных и региональных центров, лекарственная терапия.

Результаты анализа показали, что после манифестации сЮИА 326 (85%) пациентов были госпитализированы в непрофильные отделения городских, областных, краевых больниц, из них 161 (50%) больной - в педиатрические отделения, 110 (31%) - в инфекционные. Пациенты также госпитализировались в дерматологические (1%), хирургические (1%), онкологические и гематологические отделения (по 0,5%, соответственно).

В кардиологические и ревматологические отделения в дебюте заболевания были госпитализированы лишь 42 (13%) и 7 (2%) пациентов.

Несмотря на то, что диагноз сЮИА должен быть установлен не позднее, чем через две недели после его дебюта [7] у большинства пациентов, включенных в регистр, диагноз был установлен в поздние сроки. Средняя длительность периода между дебютом заболевания и верификацией диагноза составила 2 ± 15,5 мес (0 –139).

У 217 (56,6%) пациентов диагноз был установлен в течении 2 мес, у 69 (19%) – через 3-5 мес, у 43 (11%) – 6-12 мес, у 54 (14%) - через 13-24 мес и позднее чем через 24 мес, соответственно.

В дебюте диагноз сЮИА был заподозрен у 105 пациентов (27,5%). У 279 (72,5%) детей устанавливались следующие диагнозы: инфекционные заболевания – у 225 (58,6%); глистная инвазия - у 15 (3,9%); реактивный артрит - у 10 (2,6%); атопический дерматит - у 10 (2,6%); лихорадка неясного генеза - у 8 (2,0%); болезнь Кавасаки - у 4 (1,0%); онкологические заболевания - у 3(0,8%); недифференцированное заболевание соединительной ткани - у 2 (0,5%); остеомиелит - у 2 (0,5%) пациентов.

Анализ сроков установления диагноза сЮИА после его дебюта в динамике (2002-2015 гг.) показал, что наиболее поздно диагноз верифицировался в 2002 г. - через 26 ± 10,0 мес. (0 – 139); в 2010 г. этот период достоверно сократился и составил 8 ± 0,9 мес (0-36,6). В 2015 г. диагноз у большинства больных устанавливался уже в среднем через 3,7±0,6 мес (0-15,8), $p<0,001$ после манифестации симптомов сЮИА.

Анализ сроков направления пациентов с ЮИА, включенных в Общероссийский регистр, в специализированные ревматологические отделения федеральных (ФЦ) и региональных центров (РЦ) также показал, что дети госпитализировались в ФЦ и РЦ в поздние сроки, как от дебюта заболевания, так и после верификации диагноза.

Медиана длительности периода между дебютом сЮИА и госпитализацией детей в ФЦ и РЦ составила 8,0 (0;86) мес (0 – 146). В течение 5-ти мес после дебюта заболевания в (ФЦ) и (РЦ) были направлены 157 (41%), 6 -12 мес – 61 (16%), 13-24 мес – 51 (13%), более, чем через 2 года – 113 (30%) больных.

Многолетний сравнительный анализ показал, наиболее поздно после начала болезни в специализированные отделения дети госпитализировались в 2002 г. - через 81 (51;104,3) мес. В 2010 г. этот период сократился и составил

15,8 (4,6;42) мес, в 2015 г. пациенты направлялись в специализированные отделения уже через 3,2 (1,3;7,5) мес после начала болезни.

После установления диагноза дети направлялись в ФЦ и РЦ через 3 (0;138) мес. В течение 5 мес в ФЦ и РЦ были направлены 189 (57%) пациентов, через 6 до 12 мес – 30 (9%); 13 -24 мес - 31 (9%), позднее чем через 2 года – 81 (25%) пациент; 50 (13%) пациентов были направлены в ФЦ без диагноза, где он и был установлен.

Наиболее поздно после установления диагноза в ФЦ и РЦ детей направляли в 2002 г. - через 75 (51;102) мес. В 2010 г. – уже через 11 (0;34) мес. В 2015 г. большинство детей госпитализировались в ФЦ и РЦ через 0,5 (0;3) мес. после верификации диагноза

На следующем этапе исследования у пациентов, включенных в Общероссийский регистр, анализировалась лекарственная терапия до и после верификации диагноза.

Проведенный анализ показал, что до верификации диагноза все дети получали жаропонижающие и/или противовоспалительные препараты; 380 (98,9%) пациентам необоснованно проводилась антибактериальная терапия. Назначение антибиотиков было связано с тем, что диагноз у подавляющего большинства пациентов трактовался как инфекционное заболевание. Учитывая неэффективность первого антибиотика детям, включенных в регистр, назначались от 1-х до 7 препаратов, включая антибиотики резерва. В среднем на 1 больного приходилось 3,8±0,5 антибиотиков. По этой же причине 85 (20%) пациентам вводился иммуноглобулин человека нормальный. Шести больным (1,6%) проводился плазмаферез, который не входит в отечественные и в международные рекомендации [5,13]. Необходимо отметить, что, несмотря на неустановленный диагноз, у 268 (70%) пациентов применялись ГК, из них у 238 (62%) - внутривенно, 177 (46%) - перорально, 153 (40%) ребенка получали ГК как для перорального приема, так и для внутривенного введения, что противоречит клиническим рекомендациям. В соответствии с клиническими

рекомендациями ГК могут назначаться только после проведения дифференциальной диагностики со всеми заболеваниями, в первую очередь онкологическими, которые могут протекать под «маской» сЮИА [5,13,36].

После верификации диагноза НПВП в плановом порядке получали 282/384 (73,4%) пациента. Наиболее часто применялся диклофенак натрия – у 163 (42,4%) больных, реже нимесулид – у 88 (22,9%), мелоксикам – у 12 (3,1%), ибупрофен – у 12 (3,1%), индометацин, ацетилсалициловая кислота – у 3 (0,8), соответственно, напроксен – у 1(0,3%) пациента. НПВП дети получали очень длительное время - 61,4 (28,8; 91) мес. (3-101).

Наиболее длительно дети лечились НПВП в 2002 г. - 81,5 (0,163) мес. В 2010 г. длительность приема НПВП достоверно сократилась и составила 17 (0;45) мес. В 2015 г. дети получали НПВП лишь в течение 1 (0;9) мес. ($p<0,003$).

Самыми активно используемыми противоревматическими препаратами по данным регистра (анализ за 2002-2015 гг.) являлись глюкокортикоиды. Глюкокортикоиды получали 330/384 (86%) пациентов, из них: 291 (75,8%) - в виде внутривенных инфузий, 323 (84%) - перорально. Для внутривенного введения и перорального приема преимущественно применялся метилпреднизолон – у 248 (64,6%) и 172 (44,8%) пациентов, соответственно; реже преднизолон – у 27 (7%) и 142 (37%) детей, соответственно. Другие ГК использовались значительно реже - дексаметазон для в/в введения и per os – у 16 (4,2%) и 9 (2,3%) пациентов, соответственно, бетаметазон и тримцинолон для внутрисуставного введения – у 3 (0,9%) и 3 (0,9%) больных, соответственно.

ГК дети получали в течение очень длительного времени (23 ± 24,3 мес (0-121)), что противоречит как международным, так и отечественным рекомендациям [7, 20].

Наиболее длительно ГК дети получали в 2002 г. – в среднем 13,7 ± 26,7 (0-121) мес. В 2010 г. этот показатель сократился до 9,9 ± 18,3 (0 – 95) мес. В 2015 г. дети получали пероральные ГК в течение 3,5 ± 3,8 (0 – 10) мес ($p<0,005$).

Несмотря на уменьшение длительности лечения ГК в период с 2002 по 2015 гг. частота назначения пероральных ГК увеличилась. Всего с 2002 по 2015 гг. было сделано 1855 назначений ГК в 668 случаев у 330/384 пациентов. Что свидетельствует о том, что один пациент мог получать несколько ГК. С 2002 по 2006 гг. ГК были назначены 280/1855 раз у 112 пациентов, с 2006 по 2010 гг. частота назначений достоверно выросла и составила 805/1855 ($p<0,005$) – у 260 пациентов; с 2010 по 2015 гг. всего было сделано 789/1855 назначений ГК у 296 больных ($p<0,005$).

Иммунодепрессанты также очень активно назначались детям с сЮИА, включенным в Общероссийский регистр. За весь период анализа иммуносупрессивные препараты получали 340/384 (88,5%) пациентов. Всего было сделано 1603 назначения у 340 детей с сЮИА, включенных в регистр. Наиболее часто применялся метотрексат (МТ) - 1079/1603 назначений (70%) у 311/340 (94%) больных. С 2002 по 2010 гг. МТ применялся в таблетированной форме в низкой дозировке (4,5 ± 1,1 мг/м^2/нед), которая недостаточно эффективна даже для лечения детей с ЮИА без системных проявлений [2,3,5]. Учитывая недостаточную эффективность низких доз МТ при сЮИА с 2004 г. для лечения пациентов, включенных в регистр (n= 65), начали применять пульс-терапию МТ в дозе 50 мг/м^2/нед. На основании результатов, полученных в реальной клинической практике, было показано, что введение высоких доз МТ индуцировало ремиссию заболевания у 35% пациентов с резистентным сЮИА через 12 мес после начала лечения [2,3]. С 2010 г. у пациентов, включенных в регистр, стал активно применяться МТ для п/к и в/м введения в дозе 15 мг/м^2, что соответствует международным и отечественным клиническим рекомендациям [2].

Вторым по частоте назначения иммунодепрессантом по данным регистра был циклоспорин. Циклоспорин (ЦиА) получали 253/380 (76%) пациента, включенных в регистр. Наиболее активно препарат применяли в период с 2006 по 2010 гг., когда было сделано 297/1603 (18,5%) назначений у 173/340 (45%)

больных. ЦиА стал первым инновационным препаратом после традиционного МТ, который с 2004 г. стал применяться для лечения сЮИА. Терапия циклоспорином индуцировала ремиссию болезни у 15 % больных (15/100) что в тот период времени было большим достижением [4].

На момент проведения анализа (1 ноября 2015 г.) несмотря на, то что зарегистрировано 2 ГИБП для детей с сЮИА, ЦиА продолжали активно назначать. В период с 2011 по 2015 гг. было зарегистрировано 152/1603 (9,4%) назначения ЦиА – у 80/340 (23,5%) пациентов, что не соответствует современным международным и отечественным рекомендациям по лечению сЮИА [5,13]. Препарат рекомендован лишь для использования при рефрактерном увеите у детей с олиго- или полиартритом [5] и при гемофагацитарном синдроме у пациентов с сЮИА [13].

Необходимо отметить, что по данным регистра для лечения сЮИА, хоть и редко, но применялись другие препараты, которые не включены в клинические рекомендации: сульфасалазин - 42/1603 (2,6%) назначения у 38/340 (11,2%) пациентов, циклофосфамид – 26/1603 (1,6%) назначений у 17/340 (5%) больных, лефлуномид – 22/1603 (1,4%) назначений у 18/340 (5,3%), гидроксихлорохин – 10/1603 (0,6%) назначений у 10/340 (2,9%) детей, микофеналата мофетил – 5/1603 (3,1%) назначений у 5/340 (1,5%) больных [5,6,13].

Нами также анализировалась длительность периода между дебютом сЮИА, верификацией диагноза и назначением первого иммунодепрессанта. У большинства пациентов первый иммунодепрессант назначался в поздние сроки после дебюта заболевания - через 3,3 (1;5,5) мес (1 -72).

Наиболее поздно иммунодепрессанты назначались в 2002 г. - через 21 (10;35) мес. (2-69). В 2010г. этот период достоверно сократился и составил 1,0 (0;3) мес. (0-5). В 2015 г. первый иммунодепрессант назначался через 1,0 (0;1) мес. (0–1) после начала болезни.

Также поздно первый иммунодепрессант назначался и после верификации диагноза – через 3 (1; 4) мес (0-65).

В наиболее поздние сроки после верификации диагноза иммунодепрессанты назначались в 2002 г. - через 21 (19;40) мес (13 - 65). В 2010 г. этот показатель значимо сократился и составил 1 (0;1) мес (0–1) ($p<0,005$). В 2015 г. иммунодепрессанты назначались сразу после установления диагноза ($p<0,005$).

Генно-инженерные биологические препараты в Российской Федерации начали применяться с 2002 г., и в исследование были включены дети, которым первым были назначены ГИБП. За период с 2002 по 2015 гг. зарегистрировано всего 809 назначений ГИБП у 261/384 (67,9%) пациента.

Первым препаратом, который был зарегистрирован по показанию ревматоидный артрит взрослых и начал применяться off Label при ювенильном артрите, в частности сЮИА, был инфликсимаб – химерное моноклональное антитело в ФНО α., вторым - химерное моноклональное антитело мыши/человека, обладающие специфичностью к CD20 антигену - ритуксимаб. В 2002 по 2006 гг. было сделано всего 8 назначений ГИБП у 3 больных, из них 5/8 (62%) - инфликсимаба у 2/3 (71%) больных, 3/8 (37%) ритуксимаба - у 1/3 (28%) пациентов. Большой опыт применения инфликсимаба, накопленный в нашей стране, показал, что препарат эффективен при ЮА без системных проявлений и неэффективен при сЮИА [17]. Учитывая низкую эффективность инфликсимаба с 2006 г. для лечения с ЮИА начал применяться ритуксимаб. В период с 2006 по 2010 гг. число назначений ГИБП значимо выросло и составило 199/809 (25%) ($p<0,005$) - у 60/261 (23 %) пациентов. До 2010 г. ритуксимаб являлся самым назначаемым препаратом для лечения детей, включенных в регистр. Было сделано 91/199 (45,7%) назначение – у 35/60 (58,3%) больных. Эффективность ритуксимаба была доказана у детей сЮИА в проведенном нами исследовании. В этот период это был единственный препарат, который индуцировал ремиссию сЮИА у 25 (43%) больных [1,3]. Тоцилизумаб назначался значительно реже - 58/199 (29,1%) назначений – у 20/60 (33,3%) пациентов. После регистрации в 2009 г., по показаниям системный ювенильный идиопатический артрит,

тоцилизумаб постепенно становиться основным препаратом для лечения детей, включенных в регистр. С 2011 по 2015 гг. число назначений ГИБП выросло более чем в 3 раза ($p<0,005$) и составило 602/809 (74%) – у 198/261 пациентов (85,3%). Наиболее часто уже применялся тоцилизумаб - 447/602 (74,2%) назначений - у 155/198 больных, начал применяться канакинумаб, который был зарегистрирован по показаниям сЮИА с возраста 2-х лет. С 2014г. было уже сделано 67/602 (11,1%) назначений – у 26/198 пациентов. Ритуксимаб применялся уже значительно реже (37 назначений - у 6 пациентов).

Несмотря на то, что ингибиторы ФНОα и блокатор ко-стимуляции Т лимфоцитов недостаточно эффективны при сЮИА, они, по данным регистра, назначались некоторым пациентам (8%).

Медиана длительности приема ГИПБ составила 30 (10;50) мес.

Пациентам, включенных в регистр, ГИБП назначались в поздние сроки как после дебюта сЮИА, так и после верификации диагноза - через 35 (15;95) мес и 25 (10;80) мес, соответственно.

Анализ длительности периода между дебютом сЮИА, верификацией диагноза и применением первого ГИБП показал, что по объективным причинам ГИБП назначались в наиболее поздние сроки в 2002 г.– через 66,5 (50;90) мес (37- 112) после дебюта заболевания и через 69 (60;90) мес. (51 - 112) после установления диагноза. В 2010 г. терапия ГИБП инициировалась уже через 11 (10;22) мес (10-30) и 10 (3;20) мес (2-40) после начала болезни и верификация диагноза, соответственно. В 2015 г. биологическая терапия назначались уже через 1 (0;1) мес (0-1,0) и 0,5 (0;1) мес (0 - 3,0) после манифестации первых признаков сЮИА и верификации диагноза, соответственно ($p<0,005$).

Анализ спектра ГИБП, которые применялись у пациентов с сЮИА, включенных в Общероссийский регистр, за весь период наблюдения (2002-2015 гг.) показал, что большинство детей – 222/384 (57,8%) получали тоцилизумаб, из них подкожно - 1/384 (0,2%), внутривенно- 221/384 (57,6%) пациент. Ритуксимаб назначался 48/384 (12,5%) больным, канакинумаб - 37/384 (9,6%), инфликсимаб

- 34/384 (8,9%), этанерцепт - 25/384 (6,5%), адалимумаб - 14/384 (3,6%), абатацепт - 7/384 (1,8%) пациентам.

Большинство пациентов - 178 (68,2%) получали 1 ГИБП, 53 (20,2 %) ребенка - два, 18 (7%) детей – три, 7 (3%) - четыре, 4 (1,8%) детей – пять генно-инженерных биологических препаратов.

На момент анализа данных Общероссийского регистра (на 1 ноября 2015г.) ГИБП получали 225/384 (58,6%) пациентов, из них тоцилизумаб - 174 (45,3%), канакинумаб - 26 (6,8%), этанерцепт – 11 (2,9%), инфликсимаб - 7 (1,8%), адалимумаб - 3 (0,8%), ритуксимаб и абатацепт по 2 (0,5%) больных, соответственно.

Сравнительный анализ спектра применяемых ГИБП при сЮИА в Общероссийском и международных регистрах показал, что в регистре больных с сЮИА американской ассоциации ревматологов CARRA (n=246) ГИБП получали 160 (65%) пациентов, в Общероссийском регистре 261 (68%). Большинство больных (49%) в регистре CARRA получали ингибиторы ФНОα, 39% - блокаторы интерлейкина 1 (анакинру), 5% - тоцилизумаб, 5% - абатацепт, 1% - ритуксимаб [19]. В отличие от регистра CARRA в Общероссийском регистре большинство (57,3%) пациентов получали тоцилизумаб, а ингибиторы ФНОα - 19% больных [14,23]. В Нидерландском регистре пациентов с сЮИА (n=89) также большинство детей (65%) получают анакинру и лишь 5% - тоцилизумаб [30,44]. В японском регистре все пациенты с сЮИА (n=417) получают тоцилизумаб [37].

В нашем исследовании впервые в Российской Федерации на основании регистра проведен многолетний (2002-2015 гг.) сравнительный анализ медицинской помощи детям с системным ювенильным идиопатическим артритом. Установлено, что:

- за период с 2002 по 2015 гг. значимо улучшилась медицинская помощь детям с сЮИА. В 2015 г. диагноз устанавливался уже через 4 мес после

манифестации болезни (через 26 мес - в 2002 г.); дети направлялись в федеральные и региональные центры через 3,3 и 0,5 мес после дебюта и верификации сЮИА (через 75 и 81 мес - в 2002 г.); НПВП и ГК применялись в течение 1,0 и 3,5 мес (81,5 и 14 мес - в 2002 г.); первый иммунодепрессант и ГИБП назначались через 1 мес после манифестации сЮИА (через 21 и 67 мес - в 2002г.); частота применения ГИБП увеличилась с 8 до 447 - у 0,8% и 68% пациентов, соответственно.

Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют сделать следующий вывод: электронная база данных «Общероссийский регистр пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом» представляет собой эффективный и надежный инструмент многолетнего мониторинга особенностей заболевания и медицинской помощи детям с сЮИА на всем протяжении болезни в реальной клинической практике.

Выводы.

1.Электронная база данных «Общероссийский регистр пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом» представляет собой эффективный и надежный инструмент мониторинга заболевания и медицинской помощи у пациентов с сЮИА от момента его дебюта и установления диагноза в течение продолжительного времени в реальной клинической практике.

2. Большинство детей с системным ЮИА (57,7%) были зарегистрированы в Центральном (40%) и Приволжском (17%) Федеральных округах, наименьшее число - в Дальневосточном (3,6%) и Северно-Западном округах (5,8%); гендерные различия в частоте системного ЮИА отсутствовали (p=0,000); у 90% детей на момент включения в регистр был «поздний» ЮИА длительностью более 2-х лет (Me 6,0 лет); наследственная предрасположенность и триггерные факторы не выявлялись у 90 и 60% пациентов, соответственно.

3. Системный ювенильный идиопатический артрит у 70% пациентов манифестировал в возрасте до 5 лет, из них у четверти - до 2-х лет; триггерным фактором заболевания у одной трети больных являлась бактериальная или вирусная инфекция; для дебюта системного ЮИА были характерны острое начало, агрессивное течение и фебрильная лихорадка - у всех пациентов, типовая пятнистая сыпь – у половины, органомегалия - у 40%, лимфаденопатия - у одной трети, серозит - у 15%, артрит - у 45,5% детей.

4. Подавляющее большинство (85%) пациентов после манифестации системного ЮИА госпитализировались в непрофильные отделения городских, областных, краевых больниц, не специализирующихся на диагностике и лечении ревматических болезней у детей, из них половина - в педиатрические, более одной трети - в инфекционные, а также дерматологические (1%), хирургические (1%) и онкологические (1%) отделения; в кардиологические и ревматологические отделения госпитализировались лишь 13% и 2% пациентов, соответственно.

5. Диагноз сЮИА у большинства пациентов устанавливался в поздние сроки – через 2 ±15,5 мес (0 –139) после манифестации первых симптомов

заболевания. В течение двух недель после дебюта системный артрит заподозрен лишь у одной трети детей. У 70% пациентов устанавливались ошибочные диагнозы: у 63% - инфекционных, у ~10% - соматических и других ревматических болезней. В срок до 2-х мес диагноз верифицировался у ~60%; позже 2-х мес - у ~40% пациентов, из них у одной трети - на первом году, у 14% - через год. У 50 (13%) детей диагноз сЮИА установлен только после госпитализации в один из федеральных центров.

6. Пациенты с сЮИА, включенные в Общероссийский регистр, направлялись в специализированные ревматологические отделения федеральных и региональных центров в поздние сроки, как от дебюта заболевания (через 8,0 (0;86) мес), так и верификации диагноза (через 3 (0;138) мес). В течение первых пяти месяцев после манифестации и установления диагноза в федеральные и региональные центры госпитализировались 41% и 57% пациентов, соответственно; в сроки от 6 до 12 мес – 16% и 9%; через год и позднее - более 40% больных.

7. До верификации диагноза 98,9% детей необоснованно назначались антибиотики (3,8±0,5 на 1 больного), включая антибиотики резерва, 20% проводились внутривенные инфузии иммуноглобулина человека нормального, 1,6% - плазмаферез; несмотря на неустановленный диагноз у 70% пациентов применялись глюкокортикоиды, из них пульс-терапия мега-дозами метилпреднизолона – у 62%, перорально – у 46%, внутривенно и перорально – у 40% детей.

8. После верификации диагноза неоправданно длительно применялись НПВП и ГК (≥5 и 3 лет, соответственно); в качестве препарата первого выбора применялись ГК (1855 назначений у 86% пациентов); иммунодепрессанты получали 89% пациентов, из них 91% - метотрексат; 76% - циклоспорин, не включенный в клинические рекомендации по лечению сЮИА; первый иммунодепрессант и ГИБП назначались в поздние сроки после дебюта сЮИА - через 3,3 (1;5,5) и 35 (15; 95) мес, соответственно; из ГИБП наиболее часто

назначался тоцилизумаб (у ~ 60%); один ГИБП применялся у ~ 70%, от 2 до 5 - у одной трети больных.

9. За период с 2002 по 2015 гг. значимо улучшилась медицинская помощь детям с сЮИА. В 2015 г. диагноз устанавливался уже через 4 мес после манифестации болезни (через 26 мес - в 2002 г.); дети направлялись в федеральные и региональные центры через 3,3 и 0,5 мес после дебюта и верификации сЮИА (через 75 и 81 мес - в 2002 г.); НПВП и ГК применялись в течение 1,0 и 3,5 мес (81,5 и 14 мес - в 2002 г.); первый иммунодепрессант и ГИБП назначались через 1 мес после манифестации сЮИА (через 21 и 67 мес - в 2002г.); частота применения ГИБП увеличилась с 8 до 447 - у 0,8% и 68% пациентов, соответственно.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.

Руководителям системы дополнительного профессионального образования включить в рабочие программы подготовки по специальности «Педиатрия» модуль «Детская ревматология».

Медицинскую помощь детям с сЮИА рекомендуется оказывать в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 25 октября 2012 г. N 441н «Об утверждении Порядка медицинской помощи детям по профилю ревматология», зарегистрирован в Министерстве юстиции Российской Федерации 25 декабря 2012 г. Регистрационный N 26370.

Диагностика сЮИА и лекарственная терапия до и после установления диагноза проводятся в соответствии с утвержденными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению системного ювенильного идиопатического артрита.

Детей с сЮИА сразу после верификации диагноза рекомендуется включать в Общероссийский регистр пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом для проведения мониторинга заболевания и медицинской помощи от момента дебюта болезни и установления диагноза в течение длительного времени в реальной клинической практике.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.

1. Алексеева Е.И. Ревматические болезни и их влияние на качество жизни детей и их семей. Качество жизни. *М.: Медицина.* 2008. С. 14–17.
2. Алексеева Е.И.,. Акулова С.С. Эффективность и безопасность длительного применения ритуксимаба у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом . Вопросы современной педиатрии», 2013, т.12.№2. С 89-100
3. Алексеева Е.И., Валиева С.И., Бзарова Т.М., Денисова Р.В. Метотрексат – «Золотой стандарт» лечения Ювенильного ревматоидного артрита. *Вопросы современной педиатрии*. 2011;10(1):42-49.
4. Алексеева ЕИ, Валиева СИ, Денисова Р.В., Бзарова Т.М., Исаева К.Б., Митенко ЕВ. Сравнительная эффективность ритуксимаба и монотерапии метотрексатом в стандартных дозах у больных тяжелым системным ювенильным идиопатическим артритом (предварительные результаты). *Вопросы современной педиатрии*. 2012;11(1):37–45.
5. Алексеева Е.И., Валиева С.И., Денисова Р.В., Бзарова Т.М .Эффективность и безопасность тоцилизумаба у больных тяжелым системным ювенильным идиопатическим артритом., Вопросы современной педиатрии, 2011, т.10, №3, с.24-31
6. Алексеева ЕИ, Шахбазян И.Е., Валиева СИ, Бзарова Т.М.., Исаева К.Б. Опыт пятнадцатилетнего применения циклоспорина в детской ревматологии. *Вопросы современной педиатрии*. 2008;7(6):104–117.
7. Баранов А.А., Алексеева Е.И. ревматические болезни у детей: клинические рекомендации для педиатра / М: Педиатрия 2016 г.-144с
8. Баранов А.А., Алексеева Е.И., Валиева С.И., Денисова Р.В. Ретроспективный анализ эффективности и безопасности тоцилизумаба у больных тяжелым системным ювенильным идиопатическим артритом: 12

месяцев наблюдения и др. Вопросы современной педиатрии, 2013, т.12, №2, с.26–34

9. Баранов АА, Алексеева ЕИ, Валиева СИ, Бзарова ТМ, Денисова РВ. Детская ревматология: атлас. Изд. 2-е перераб. и доп. *М.: Педиатръ*. 2015. С. 66–69.

10. Матвеева Н.В./ Применение высоких доз метотрексата в комбинированной терапии системной формы ювенильного ревматоидного артрита. Автореферат дисс…канд. мед.наук. – 2007. – Красноярск. – с.19.

11. Насонов Е.В., Лукина Г.В., Сигидин А.Я. Комбинированная терапия ритуксимабом и лефлуномидом при ревматоидном артрите (предварительные данные Российского регистра АРБИТР). Научно-практическая ревматология. – 2011. - №1 – с.16-20.

12. Чичасова Н.В. Предотвращение неблагоприятных исходов ревматоидного артрита: современная терапевтическая тактика/ Фарматека. – 2012. - №6.- стр. 34 - 42.

13. Alexeeva EI, Valieva SI, Bzarova TM, et al. Efficacy and safety of repeat courses of rituximab treatment in patients with severe refractory juvenile idiopathic arthritis/ Clin Rheumatol. – 2011. – 30. - 1163-1172.

14. Alexeeva E.I., Baranov A.A., Valieva S.I., Denisova R.V. Retrospective analysis of efficacy and safety of tocilizumab treatment in patients with severe systemic-onset juvenile idiopathic arthritis followed for 12 months» . et al. «ISRN Immunology», vol. 2013, Article ID 548312, 8 p. doi:10.1155/2013/548312.

15. Alexeeva E, Valieva S, Bzarova T, et al. Efficacy of rituximab retreatment in refractory systemic juvenile idiopathic arthritis. Presented at the American College of Rheumatology in Chicago, Illinois. - 2011. - ACR Abstract 2626.

16. Alexeeva EI, Valieva SI, Bzarova TM, et al. Efficacy and safety of repeat courses of rituximab treatment in patients with severe refractory juvenile idiopathic arthritis/ Clin Rheumatol. – 2011. – 30. - 1163-1172.

17. Anink J, Prince FH, Dijkstra M, Otten MH, Twilt M, Ten Cate R, Gorter SL, Koopman-Keemink Y, van Rossum MA, Hoppenreijs EP, van Suijlekom-Smit LW. Rheumatology (Oxford). 2015 Jun 14. pii: kev195

18. Bermnston L, Anderson GB, Fasth A, Herlin T, Hristinsson J, Lahdenne P, Marhaug G, Nielsen S, Pelkonen P, Rygg M. Incidence of juvenile idiopathic arthritis in the Nordic countries. Nordic Study Group. J Rheumatol. 2003;30(10):2275–2282.

19. Behrens E.M., Beukelman T., Gallo L. et al., Evaluation of the presentation of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis: data from the Pennsylvania Systemic Onset Juvenile Arthritis Registry (PASOJAR)./Journal of Rheumatology, 2008. – 35. – 2. - 343–348.

20. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, et al. 2011 American College of Rheumatology Recommendation of the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Initiation and Safety Monitoring of Arthritis and Systemic Features/Arthritis Cere & Research. - 2011. - 63. – 4. - 465-482.

21. Bloom B., Toyoda M., Petrosian A. & Jordan S. Anti-endothelial cell antibodies are prevalent in juvenile idiopathic arthritis: implications for clinical disease course and pathogenesis./Rheumatol. Int. – 2007. – 27. - 655–660.

22. Cassell S, Tutuncu Z, Kremer J, Lee SJ, Reed G, Pugliese D, et al. Psoriatic arthritis (PsA) patients (pts) have different rates of adverse events (AE) than rheumatoid arthritis (PA) pts when treated with tumor necrosis factor inhibitors: analysis from the CORRONA database. American College of Rheumatology Meeting Abstract Submission, San Diego, November2005; (TNF-i).

23. Casas M, Lopéz-Longo J, Garcia de Castro M, et al. Safety and efficacy of rituximab in patients with chronic infection./Ann Rheum Dis. – 2008. - 67. - EULAR Abstract #AB0378.

24. Chalom E, Chйdeville G, Eichenfield A, Fish N, Henrickson M, Hersh AO, Hollister R, Jones O, Jung L, Levy D, Lopez-Benitez J, McCurdy D, Miettunen PM, Quintero-del Rio AI, Rothman D, Rullo O, Ruth N, Schanberg LE, Silverman E, Singer NG, Soep J, Syed R, Vogler LB, Yalcindag A, Yildirim- Toruner C, Wallace

CA, Brunner HI; Carra SLE Subcommittee. Consensus treatment plans for induction therapy of newly diagnosed proliferative lupus nephritis in juvenile systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res*. 2012 Mar;64(3):375-83. doi: 10.1002/acr.21558.

25. Cheson BD, Leonard JP. Monoclonal antibody therapy for B-cell non-Hodgkin's lymphoma/ N Engl J Med. – 2008. – 359. - 613–626.

26. Church LD, Cook GP, McDermott MF. Primer: inflammasomes and interleukin 1b in inflammatory disorders/Nat Clin Pract Rheumatol. – 2008. – 4. - 34–42.

27. Cohen S.B., Emery P., Greenwald M.W et al. foe the REFLEX Trial Group. Rituximab for the rheumatoid arthritis refractory to anti- tumor necrosis factor therapy.Results of multicenter, randomized, double-blind, placebo- controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks/Arthe.Rheum. – 2006. – 54. - 2793-2806.

28. Cooper N, Arnold DM. The effect of rituximab on humoral and cell mediated immunity and infection in the treatment of autoimmune diseases./Br J Haematol. – 2010. – 149. - 3–13.

29. Cooper N, Davies EG, Thrasher AJ Repeated courses of rituximab for autoimmune cytopenias may precipitate profound hypogammaglobulinaemia requiring replacement intravenous immunoglobulin. Br J Haematol. – 2009. – 146. - 120–122.

30. D. Fishman, G. Faulds, R. Jeffey et al. The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis/Journal of Clinical Investigation. – 1998. - 102. – 7. - 1369–1376.

31. Ringold S, Weiss PF, Beukelman T. Update of the 2011 American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Recommendations for the Medical Therapy of Children With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Tuberculosis Screening Among Children Receiving Biologic Medications. *Arthritis Care & Res*. 2013;65(10):1551–1563.

32. Danner S, Sordet C, Terzic J, Donato L, Velten M, Fischbach M, Sibilia J. Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in Alsace, France. J Rheumatol. 2006;33:1377–1381.

33. De Benedetti, F. et al. Tocilizumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis: efficacy data from the placebo-controlled 12-week part of the phase 3 TENDER trial/Arthritis Rheum. – 2010. – 62. - 596.

34. Edwards JC, Cambridge G, Leandro MJ B cell depletion therapy in rheumatic disease. Best Pract Res Clin Rheumatol. - 2006. – 20. - 915–928. (60)

35. Emery P, Filipowicz-Sosnowska A, Szczepanski L, et al. Primary analysis of a double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial of rituximab, an anti-CD20 monoclonal antibody, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate (DANCER trial)/Presented at the European League Against Rheumatism in Vienna, Austria. - 2005. - EULAR Abstract #OP0008.

36. Emery P, Fleischmann RM, Filipowicz-Sosnowska A, et al. Rituximab in rheumatoid arthritis: A double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. Presented at the 2005 ACR/ARHP Annual Scientific Meeting in San Diego, California. - 2005. - ACR/ARHP Abstract #1917.

37. Emery P, Fleischmann RM, Filipowicz-Sosnowska A, et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment/Arthritis Rheum. – 2006. – 54. - 1390-1400.

38. Fall N, Barnes M, Thornton S, et al. Gene expression profiling of peripheral blood from patients with untreated new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis reveals molecular heterogeneity that may predict macrophage activation syndrome/Arthritis Rheum. – 2007. – 56. - 3793–804.

39. Fishman D, Faulds G, Jeffery R, et al. The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis./J Clin Invest. – 1998. – 102. – 344-351.

40. Fleischmann RM, Emery P, Filipowicz-Sosnowska A, et al. Coadministration of glucocorticoids does not influence efficacy of, but reduces

infusion reactions to, rituximab in rheumatoid arthritis: results from the DANCER study/Presented at the European League Against Rheumatism in Vienna, Austria. - 2005. - EULAR Abstract #SAT0077.

41. Foeldvari I, Bica B, Dedeoglu F, et al. Efficacy of rituximab in RF factor negative juvenile idiopathic arthritis/Ann Rheum Dis. – 2009. - 68. - EULAR Abstract #FRI0450.

42. Fonseca J. E., Santos M. J., Canhao H. and Choy E. Interleukin-6 as a key player in systemic inflammation and joint destruction/Autoimmunity Reviews. – 2009. – 8. – 7. - 538–542.

43. Frosch M, Ahlmann M, Vogl T, Wittkowski H, Wulffraat N, Foell D, et al. The myeloid-related proteins 8 and 14 complex, a novel ligand of toll-like receptor 4, and interleukin-1beta form a positive feedback mechanism in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis/Arthritis Rheum. – 2009. – 60. -883-91.

44. Frosch M, Roth J. New insights in systemic juvenile idiopathic arthritis– from pathophysiology to treatment/Rheumatology (Oxford). – 2008. – 47. - 121–5

45. Heiligenhaus A, Miserocchi E, Heinz C, et al. Treatment of severe uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis with anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab)/Rheumatology (Oxford). – 2011. – 50. - 1390-1394.

46. Henrickson M. Efficacy of anakinra in refractory systemic arthritis/Arthritis Rheum. – 2004. – 50. - 438.

47. Hierse F, Strangfeld A, Listing J, et al. RA patients treated with rituximab - routine care data of the German biologics register RABBIT/Ann Rheum Dis. – 2008. - 67. - EULAR Abstract #AB0386.

48. Horneff G., Foeldvari I., Minden K. et al. 10 years experience in the German JIA Etanercept Registry — lessons from changing patient populations. Arthritis Rheum. (Munich). 2011; 31: 334–342.

49. Horneff G., Schmeling H., Biedermann T. et al. The German etanercept registry for treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA). Ann. Rheum. Dis. 2004; 63: 1638–1644.

50. Horneff G, Foeldvari I, Minden K, et al. 10 years experience in the German JIA Etanercept Registry – lessons from changing patient populations. Arthritis Rheum (Munich) 2011;31:334-42..

51. Horneff G, Schmeling H, Biedermann T, et al. The German etanercept registry for treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA). Ann Rheum Dis 2004;63:1638-44

52. Keystone E, Emery P, Peterfy CG, Tak PP, Cohen S, Genovese MC, Dougados M, Burmester GR, Greenwald M, Kvien TK, Williams S, Hagerty D, Cravets MW, Shaw T. Rituximab inhibits structural joint damage in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitor therapies/Ann Rheum Dis. – 2009. – 68. - 216–221.

53. Kremer J. The CORRONA database. Ann Rheum Dis 2005.

54. Kimby E. Tolerability and safety of rituximab (MabThera)/Cancer Treat Rev. – 2005. – 31. - 456–473.

55. Kimura Y, Pinho P, Walco G, et al. Etanercept treatment in patients with refractory systemic onset juvenile rheumatoid arthritis/J Rheumatol. - 2005. – 32. - 935–42.

56. Koenders, M. et al. Interleukin 1 drives pathogenic TH17 cells during spontaneous arthritis in interleukin 1 receptor antagonist-deficient mice/ Arthritis Rheum. - 2008. – 58. - 3461–3470.

57. Kievit W., Adang EM., Fransen J. et al. The effectiveness and medication costs of three antitumour necrosis factor alpha agents in the treatment of rheumatoid arthritis from prospective clinical practice data. Ann. Rheum. Dis., 2008, 67(9), 1229-1234

58. Lachmann HJ, Papa R, Gerhold K, Obici L, Touitou I, Cantarini L, Frenkel J, Anton J, Kone-Paut I, Cattalini M, Bader-Meunier B, Insalaco A, Hentgen V, Merino R, Modesto C, Toplak N, Berendes R, Ozen S, Cimaz R, Jansson A, Brogan P, Hawkins PN, Ruperto N, Martini A, Woo P, Gattorno M for the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO), the Eurotraps and the Eurofever Project. The phenotype of TNF-receptor associated autoinflammatory

syndrome (TRAPS) at presentation: a series of 158 cases from the EUROFEVER/EUROTRAPS international registry Ann Rheum Dis 2014;73:2160-2167.

59. Lequerre T, Quartier P, Rosellini D, et al. Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset Still disease: preliminary experience in France/Ann Rheum Dis. – 2008. -67. - 302–8.

60. Lin Y. T., Wang C. T., Gershwin M. E. and Chiang B. L. The pathogenesis of oligoarticular/polyarticular vs systemic juvenile idiopathic arthritis/Autoimmunity Reviews. – 2011. – 10. – 8. - 482–489.

61. Ling, X. et al. Plasma profiles in active systemic juvenile idiopathic arthritis: biomarkers and biological implications/Proteomics. – 2010. – 10. 4415–4430.

62. Lovell DJ, Ruperto N, Mouy R, Paz E, Rubio-Рйrez N, Silva CA, Abud-Mendoza C, Burgos-Vargas R, Gerloni V, Melo-Gomes JA, Saad-Magalhaes C, Chavez-Corrales J, Huemer C, Kivitz A, Blanco FJ, Foeldvari I, Hofer M, Huppertz HI, Deslandre CJ, Minden K, Punaro M, Block AJ, Giannini EH, Martini A for the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG) and the Paediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO). Long-term safety, efficacy, and quality of life with intravenous abatacept in juvenile idiopathic arthritis: up to 7 years of treatment. Arthritis Rheumatol Arthritis Rheumatol, 2015;

63. Lomater C., Gerloni V., Gattinara M., Mazzotti J., Cimaz R., Fantini F. Systemic onset juvenile idiopathic arthritis: a retrospective study of 80 consecutive patients followed for 10 years/J. Rheumatol. – 2000. – 27. - 491–496.

64. Lovell DJ, Reiff A, Ilowite NT, et al. Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis/Arthritis Rheum. – 2008. – 58. - 1496–504.

65. Mellins ED, MacAubas A, Grom AA. Pathogenesis of systemic juvenile idiopathic arthritis: some answers, more questions. *Nat Rev Rheumatol*. 2011; 7(7):416–426.

66. Minoia F, Davм S, Horne A, Bovis F, Demirkaya E, Akikusa J, Ayaz NA, Al-Mayouf SM, Barone P, Bica B, Bolt I, Breda L, De Cunto C, Enciso S, Gallizzi R, Griffin T, Hennon T, Horneff G, Jeng M, Kapovic AM, Lipton JM, Magni Manzoni S, Rumba-Rozenfelde I, Magalhaes CS, Sewairi WM, Stine KC, Vougiouka O, Weaver LK, Davidsone Z, De Inocencio J, Ioseliani M, Lattanzi B, Tezer H, Buoncompagni A, Picco P, Ruperto N, Martini A, Cron RQ, Ravelli A; Pediatric Rheumatology International Trials Organization; Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group, and the Histiocyte Society. Dissecting the Heterogeneity of Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. J Rheumatol 2015;42(6):994-1001.

67. Mara L.Becker, Carlos D. Rose et. al, Effectivness and toxicity of methohrexate in JIA: comprasion of initial dosing regimens/JRheumatol. - 2010. – 37. – 4. - 870-875.

68. Martinez, F. O., Helming, L. & Gordon, S. Alternative activation of macrophages: an immunologic functional perspective/Ann. Rev. Immunol.- 2009. – 27. - 451–483.

69. Masters S. L., Simon A., Aksentijevich I., and Kastner D. L. Horror autoinflammaticus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease/Annual Review of Immunology. – 2009. – 27. - 621–668.

70. Matteson EL, Dellaripa PF, Ryu JH, et al. Open-label, pilot study of the safety and clinical effects of rituximab in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial pneumonia/Presented at the American College of Rheumatology in Chicago, Illinois. – 2011. - ACR Abstract #2212.

71. Mazodier, K. et al. Severe imbalance of IL18 BP in patients with secondary hemophagocytic syndrome/Blood. – 2005. – 106. - 3483–3489.

72. Otten MH, Prince FHM, Anink J, Cate R et al. Effectiveness and safety of a second and third biological agent after failing etanercept in juvenile idiopathic arthritis: results from the Dutch National ABC Register. Ann Rheum Dis 2013;72:721–727

73. Otten MH, Anink J, Prince FH, Twilt M, Vastert SJ, ten Cate R, Hoppenreijs EP, Armbrust W, Gorter SL, van Pelt PA, Kamphuis SS, Dolman KM,Swart JF, van den Berg JM, Koopman-Keemink Y, van Rossum MA, Wulffraat NM, van Suijlekom-Smit LW. Trends in prescription of biological agents and outcomes of juvenile idiopathic arthritis: results of the Dutch national Arthritis and Biologics in Children Register. Ann Rheum Dis. 2015 Jul;74(7):1379-86. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204641. Epub 2014 Mar 18.

74. Pappas DA, Oh C, Plenge RM, Kremer JM, Greenberg JD. Association of rheumatoid arthritis risk alleles with response to anti-TNF biologics: results from the CORRONA registry and meta-analysis. Inflammation. 2013 Apr;36(2):279-84.

75. Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburh LR, Title VI, Ross E. Textbook of pediatric rheumatology. 7th edn. *Philadelphia: WB Saunders*. 2016. P. 205–216.

76. Ruperto N, Lovell DJ, Cuttica R, Wilkinson N, Woo P, Espada G, Wouters C, Silverman ED, Balogh Z, Henrickson M, Apaz MT, Baildam E, Fasth A, Gerloni V, Lahdenne P, Prieur AM, Ravelli A, Saurenmann RK, Gamir ML, Wulffraat N, Marodi L, Petty RE, Joos R, Zulian F, McCurdy D, Myones BL, Nagy K, Reuman P, Szer I, Travers S, et al: A randomized, placebo-controlled trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. Arthitis Rheum 2007, 56(9):3096-3106.

77. Ruperto N, Lovell DJ, Cuttica R, et al. Long-term efficacy and safety of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: findings from an open-label treatment extension. Ann Rheum Dis. 2010; 69:718–722. [PubMed: 20237125]

78. Ruperto N, Ravelli A, Castell E, Gerloni V, Haefner R, Malatta C, Kanakoudi-Tsakalidou F, Nielsen S, Bohnsack J, Gibbas D, Rennebohm R,

Voygioyka O, Balogh Z, Lepore L, Macejkova E, Wulffraat N, Oliveira S, Russo R, Buoncompagni A, Hilario MO, Alpigiani MG, Passo M, Lovell DJ, Merino R, Martini A, Giannini EH: Cyclosporine A in juvenile idiopathic arthritis. Results of the PRCSG/PRINTO phase IV post marketing surveillance study. Clin Exp Rheumatol 2006, 24(5):599-605.

79. Ringold S., Weiss P.F., Beukelman T. Update of the 2011 American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Recommendations for the Medical Therapy of Children With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Tuberculosis Screening Among Children Receiving Biologic Medications/Arthritis Care & Research. – 2013. – 65. – 10. - 1551–1563.

80. Roche trials database. Efficacy and safety of rituximab in patients with rheumatoid arthritis? A multicenter, open-label, uncontrolled Phase III b study. Available at study. Accessed on January 27. - 2012.

81. Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, Paz E, Rubio-Pérez N, Silva CA, et al. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebocontrolled withdrawal trial/Lancet. – 2008. – 372. - 383-91.

82. Russo RA, Katsicas MM. Clinical remission in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with anti-tumor necrosis factor agents/J Rheumatol. – 2009. – 36. - 1078–82.

83. S. Davı, A. Consolaro, D. Guseinova et al. An international consensus survey of diagnostic criteria for macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis/Journal of Rheumatology. – 2011. – 38. – 4. - 764–768.

84. Salmaso A, Teruzzi B, Gattinara M, et al. Rituximab in juvenile idiopathic arthritis (JIA) non responsive to anti-TNF: experience of 14 patients treated/Ann Rheum Dis. – 2010. - 69.- EULAR Abstract #SAT0461.

85. Sandborg C, Mellins ED. A new era in the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis/N Engl J Med. - 2012. – 367. – 25. -2385-95.

86. Sandborg, C. et al. Candidate early predictors for progression to joint damage in systemic juvenile idiopathic arthritis/J. Rheumatol. -2006. – 33. - 2322–2329.

87. Sarma, P. K., Misra, R. & Aggarwal, A. Elevated serum receptor activator of NFκB ligand (RANKL), osteoprotegerin (OPG), matrix metalloproteinase (MMP)3, and ProMMP1 in patients with juvenile idiopathic arthritis/Clin. Rheumatol. 2008. – 27. - 289–294.

88. Sandborg C, Mellins ED. A new era in the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367(25):2385–2395.

89. Shumpei Yokota, Yasuhiko Itoh , Tomohiro Morio1 , Hideki Origasa , Naokata Sumitomo , Minako Tomobe, Tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis in a real-world clinical setting: results from 1 year of postmarketing surveillance follow-up of 417 patients in Japan. Ann Rheum Dis doi:10.1136/annrheumdis-2015

90. Silacci, P. et al. Interleukin (IL)-6 and its soluble receptor induce TIMP-1 expression in synoviocytes and chondrocytes, and block IL1 induced collagenolytic activity/J. Biol. Chem. – 1998. – 273. - 13625–13629.

91. Silverman GJ, Weisman S: Rituximab therapy and autoimmune disorders: prospects for anti-B cell therapy/Arthritis Rheum. – 2003. – 48. -1484-1492.

92. Simon A, van der Meer JWS. Patogenesis of familial periodic fever syndromes or hereditary inflammatory syndromes/Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2007. – 292. - 86–98.

93. Singh-Grewal, D., Schneider, R., Bayer, N. & Feldman, B. M. Predictors of disease course and remission in systemic juvenile idiopathic arthritis: significance of early clinical and laboratory features/Arthritis Rheum. – 2006. – 54. - 1595–1601.

94. Takei S, Groh D, Bernstein B, Shaham B, Gallagher K, Reiff A. Safety and effecfce of high dose etanercept in the treatment of juvenile idiopathic arthitis.//The Rheumatol. - 2001.-28 (7)- P. 1677-1680

95. Toplak N, Frenkel J, Ozen S, et al. PRINTO, Eurofever and Eurotraps Projects. The Eurofever Registry for autoinflammatory diseases: results of the first 15 months of enrolment/Pediatric Rheumatology. – 2011. – 9. - 115.

96. Twilt M., ten Cate R., van Rossum M.A.J., Wulfaat M.M., Long-term follow-up of etanercept in the treatment of juvenile idiopathic arthitis; The Duch hational study// Ann Rheum Dis. - 2006. - 65. - P.572

97. Tynjala P, Lahdenne P, Vahasali P, Kautiainen H, Honkanen V. Impact of anti-TNF treatment on growth in severe juvenile idiopathic arthitis// Ann Rheum Dis.- 2006.-65 (8)-P 1044-1049

98. Weiss PF, Beukelman T, Schanberg LE, Kimura Y, Colbert RA, for the CARRA Registry Investigators. Enthesitis-related arthritis is associated with higher pain intensity and poorer health status in comparison to other categories of juvenile idiopathic arthritis: Cross-sectional analysis of the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) Registry. *J Rheumatol*. 2012 Dec;39(12):2341-51. doi: 10.3899/jrheum.120642. Epub 2012 Oct 15

99. Závada J, Uher M, Sisol K, Forejtová S, Jarošová K, Mann H, Vencovský J, Pavelka K. A tailored approach to reduce dose of anti-TNF drugs may be equally effective, but substantially less costly than standard dosing in patients with ankylosing spondylitis over 1 year: a propensity score-matched cohort study. et al. Ann Rheum Dis 2016;75:96–102.