

**КЫРГЫЗСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
имени И. К. АХУНБАЕВА**

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА**

На правах рукописи  
УДК 616-036.867

**ГАНИЕВА АДАЛАТ ИСЛАМКУЛОВНА**

**КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И МЕДИКО-ЭКОНОМИЧЕСКАЯ  
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМИ  
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СУСТАВОВ**

14.01.08 – педиатрия

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
Саатова Гули Мирахматовна

Бишкек - 2025

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ</b>	4-5
<b>ВВЕДЕНИЕ</b>	6-13
<b>ГЛАВА 1. ПРОБЛЕМЫ ХРОНИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СУСТАВОВ У ДЕТЕЙ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)</b> .....	14-22
1.1. Своеобразие клинических проявлений, варианты прогрессирования и исходы хронических воспалительных заболеваний суставов у детей .....	22-24
1.2. Оценка качества жизни детей с хроническими воспалительными заболеваниями суставов у детей .....	24-29
1.3. Проблемы терапии хронических воспалительных заболеваний суставов у детей .....	29-40
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>	
2.1. Дизайн исследования .....	41-47
2.2. Объем и клиническая характеристика обследованных детей.....	47-50
2.3. Методы исследования .....	50-61
<b>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ</b> .....	
3.1. Распространенность и медико-социальные последствия хронических артритов у детей в КР (по обращаемости в ЛПУ КР) .....	62-68
3.2. Клинические проявления и закономерности прогрессирования хронических воспалительных заболеваний суставов у детей .....	69-82
3.3. Качество жизни детей и типы психологического реагирования на болезнь детей с хроническими артритами	82-90

3.4.	Анализ эффективности базисной противовоспалительной терапии при хронических воспалительных заболеваниях у детей .....	90-91
3.4.1.	Оценка клинической эффективности терапии раннего (недифференцированного артрита) в преклинической стадии .....	91-94
3.4.2.	Оценка клинической эффективности базисной терапии хронических воспалительных заболеваний суставов у детей .....	94-108
3.4.3.	Динамика качества жизни детей с ЮРА при использовании различных схем базисной терапии	109-112
3.4.4.	Анализ эффективности генно-инженерной биологической терапии при рефрактерной форме ревматоидного (идиопатического) артрита у детей.....	112-117
3.5.	Медико-экономическая эффективность различных схем базисной терапии хронических воспалительных заболеваний суставов у детей.....	118-122
	<b>ВЫВОДЫ</b>	123-124
	<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b>	125-128
	<b>СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ</b>	129-145

## ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- АИКАР** - 5-аминоимидазол-4-карбоксамидорибонуклеотид
- АНФ** – антинуклеарный фактор
- АС** - анкилозирующий спондилит
- АЦЦП** - антитела к циклическому цитруллинсодержащему пептиду
- БКМС** – болезни костно-мышечной системы
- ГКС** – глюкокортикостероиды
- ГИБП** – генно-инженерные биологические препараты
- ДГФ** - дегидрофолатредуктаза
- ДП** - Д-пенициламин
- ИЛ** – интерлейкины
- ИГ** – иммуноглобулины
- КЖ** – качество жизни
- КП** - клинический протокол
- КР** - Кыргызская Республика
- ЛП** - лечебная программа
- МЭЭ** - медико-экономическая эффективность
- МЗ** - Министерство здравоохранения
- МТ** - метотрексат
- МРТ** - магнитно-резонансная томография
- НПВП** – нестероидные противовоспалительные препараты
- НЦОМид** – Национальный центр охраны материнства и детства
- НДА** - недифференцированный артрит
- ОМДКБ** – Ошская межобластная детская клиническая больница
- ПК**- прогностический коэффициент
- ПЛ** - плаквенил
- РФ** – ревматоидный фактор
- РА** – ревматоидный артрит
- РМИЦ** - Республиканский медико-информационный центр

**СА** - сульфасалазин

**УЗИ** - ультразвуковое исследования

**ФНО** – фактор некроза опухоли

**ЦОГ** – циклооксигеназа

**ЦсА** - циклоспорин

**ЮА** – ювенильный артрит

**ЮРА** – ювенильный ревматоидный артрит

**ЮИА** – ювенильный идиопатический артрит

**ЮХА** - ювенильный хронический артрит

**PF** (Physical Functioning) – степень, в которой физическое состояние ограничивает выполнение нагрузок

**RP** (RolePhysical Functioning) – влияние физического состояния на повседневную деятельность,

**BP** (Bodilypain) – отражает интенсивность болевого синдрома,

**GH** (General Health) – оценка больным общего состояния своего здоровья.

**VT** (Vitality), отображает степень ощущения больным полноты сил и энергии;

**SF** (Social Functioning) – социальная активность в зависимости от эмоционального либо физического состояния;

**RE** (Role Emotional) – влияние эмоционального состояния на выполнение повседневной деятельности;

**MH** (Mental Health) – общее психоэмоциональное настроение больного.

**HLA** - Human Leukocyte Antigens - антигены тканевой совместимости

**ILAR** (International League of Associations for Rheumatology) - международная лига ассоциации ревматологов

**EULAR** (European Alliance of Associations for Rheumatology) - Европейский альянс ассоциаций по борьбе с ревматизмом

**СНАС** - шкала субъективной нуждаемости в социальной поддержке

**СНС** - самооценка уровня субъективного ощущения социальной поддержки

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы диссертации.** Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) – тяжелое, хроническое, неуклонно прогрессирующее заболевание, развивающееся у детей в возрасте до 16 лет, со сложным аутоагрессивным патогенезом, проявляющееся деструктивно-воспалительными изменениями в суставах, приводящее к ранней инвалидизации больных и снижению качества жизни.

Большинство авторов отмечают рост распространенности болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани, в том числе ювенильных артритов, среди детей и подростков [5, 23, 41]. По данным зарубежных исследователей распространенность ювенильных артритов составляет от 3,8 до 165,1 на 100000 детей в возрасте 0-16 лет [42, 100, 128].

В последние годы особое внимание уделяется качеству жизни больных, которое рассматривается как интегральная характеристика физического, психологического, эмоционального и социального функционирования больного, основанная на его субъективном восприятии. В литературе опубликованы единичные работы по изучению качества жизни больных с ювенильными идиопатическими артритами с помощью российских адаптированных опросников (НАС и СНС) и SF-36 [2, 29, 30, 37, 59]. Не проводились исследования по изучению влияния социально-экономических, психологических, медико-социальных факторов на уровень качества жизни детей с данной патологией. Важную роль в адаптации больного ребенка играет семья, ее психологический и социально-экономический статус [32, 57]. До настоящего времени не проводились исследования по изучению социальных и экономических факторов в семьях детей с ювенильными артритами. В доступной литературе опубликованы лишь единичные работы об особенностях психологического реагирования родителей на болезнь ребенка, семейного воспитания, приверженности лечению [38, 77].

Кроме существенного снижения качества жизни больных, финансовые расходы на лечение хронических заболеваний суставов у детей приводят к

значительным экономическим потерям, и являются тяжелым экономическим бременем для семьи больного ребенка [1, 89]. Лечение ЮИА остается одной из наиболее сложных и актуальных проблем педиатрии и ревматологии.

Ограниченность схем лечения ювенильных артритов, особенно на ранних стадиях заболевания, свидетельствует о целесообразности выбора наиболее эффективного, безопасного и доступного способа лечения. Оценка эффективности лечебных и реабилитационных программ, при использовании наиболее экономичных схем лечения, позволяющих повысить качество жизни детей с хроническими заболеваниями суставов, представляется актуальным.

Отсутствие сведений по перечисленным вопросам в КР, их отчетливая медико-социальная значимость обусловили выбор темы, формулировку основной цели и задач исследования.

**Связь темы диссертации с приоритетными научными направлениями, основными научно-исследовательскими работами, производимыми научными учреждениями.** Тема выполнялась в рамках НИР НЦОМид «Медицинская реабилитация, качество жизни и социальная адаптация детей при патологических состояниях с высоким риском инвалидизации» № госрегистрации 0006994.

**Цель исследования.** Представить закономерности прогрессирования процесса в различные фазы течения хронических заболеваний суставов у детей и медико-экономическую эффективность алгоритмов ведения больных для оптимизации методических подходов к раннему выявлению и лечению пациентов с данной патологией.

**Задачи исследования:**

1. Изучить распространенность и медико-социальные последствия хронических заболеваний суставов у детей в Кыргызстане.

2. Изучить частоту клинических проявлений генерализации и прогрессирования ювенильных артритов для выявления прогностических факторов, определяющих хронизацию процесса.

3. Изучить качество жизни, особенности физического функционирования, степень психоэмоциональной и социальной адаптации детей с ювенильным идиопатическим артритом в зависимости от вариантов течения и длительности заболевания.

4. Изучить медико-экономическую эффективность комплекса средств медицинского воздействия детей с хроническими заболеваниями суставов по показателям качества жизни.

5. Разработать модель доступной, эффективной и менее затратной медицинской помощи детям с хроническими заболеваниями суставов, реализация которой позволит обеспечить снижение инвалидизации и повышение качества их жизни.

#### **Научная новизна исследования**

1. Установлено, что в Кыргызской Республике в истекшем 25-летнем периоде сохранялась тенденция нарастания распространенности и заболеваемости ревматологических заболеваний суставов у детей с +36,98% и +66,58% до +252,25% и +382,5%. С прогнозированием сохранения данной тенденции к 2025 году. Структура болезней представлена разными формами поражения суставов, приводящих к инвалидизации (+122,0%) детей.

2. На основании многофакторного анализа и ранжирования выделены критерии прогрессирования патологического процесса у детей на разных этапах развития болезни, главными из которых являются: при раннем или недифференцированном артрите - утренняя скованность (ПК=63,85), артралгии (ПК=44,0) и субклинический синовит (ПК=33,49); при суставной форме ЮРА - поражение глаз (ПК=143,7), симметричное поражение лучезапястных и межфаланговых суставов рук, серопозитивность по РФ и генетическая предрасположенность по HLA антигенам; при системной

форме ЮРА - стойкая сыпь (ПК=170,1), симметричное поражение различных суставов, предрасположенность по системе HLA (ПК=87,6).

3. Установлен уровень снижения качества жизни у детей с различными формами хронических артритов, доказаны значимость и характер влияния на течение болезни и терапевтические меры отношения пациента к болезни, зависящего от индивидуальных характеристик его психологического статуса. Преобладающий адаптивный тип отношения к болезни коррелирует с более быстрыми темпами восстановления социальной активности (SF  $r=0,8$ ) и психоэмоциональной адаптации (MHs  $r=0,8$ ), чем физической.

4. Представлена реальная финансовая затратность стационарного ведения пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями суставов в Кыргызской Республике, характеризующаяся нарастанием ее по мере манифестации процесса и ухудшения клинико-функциональных параметров, что подтверждает необходимость повышения качества профилактических мер и лечебных мероприятий на ранних стадиях болезни.

5. Оценка медико-финансовой эффективности комплексной терапии на основе анализа динамики клинико-лабораторного, физического и психологического статуса позволила обосновать приоритетность технологии ведения пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями суставов по принципу достижения максимально положительного эффекта в ранние и короткие сроки по сравнению со схемами лечения «от простого к сложному».

### **Практическая значимость исследования**

Констатирован факт увеличения частоты хронических заболеваний суставов у детей с вероятностью ее дальнейшего увеличения, что ориентирует на необходимость повышения внимания учреждений здравоохранения к данной проблеме.

Практическому здравоохранению предложены опросники для оценки качества жизни детей с ювенильным хроническим и ревматоидным артритом, эффективности лечебных и реабилитационных мероприятий не только в условиях стационара, но и в амбулаторно-поликлинических учреждениях, учреждениях медико-социальной экспертизы.

Разработаны алгоритм прогнозирования прогрессирования раннего артрита и алгоритмы методологических приемов, позволяющих определять эффективные, безопасные и экономически оправданные схемы лечения при хронических воспалительных заболеваниях суставов у детей.

### **Экономическая значимость полученных результатов**

Внедрение предложенных мероприятий по диагностике, прогнозированию сходов, лечению хронических заболеваний суставов у детей будет иметь медико-социальную эффективность за счет раннего выявления больных, сокращения сроков лечения, увеличения продолжительности ремиссии, улучшения качества жизни пациентов.

### **Внедрение**

Полученные результаты исследования внедрены в практическую деятельность отделения кардиоревматологии Ошской межобластной детской клинической больницы, в отделении кардиоревматологии НЦОМид.

### **Основные положения диссертации, выносимые на защиту:**

1. Хронические артриты у детей в Кыргызской Республике являются не только медицинской, социальной проблемой, но и значительной экономической проблемой. За последние 25 лет на фоне планомерного роста регистрации распространенности и заболеваемости БКМС у детей (+36,98% и +66,58% соответственно) отмечается волнообразный рост заболеваемости и распространенности хронических заболеваний суставов (ЮРА), что сопровождается ростом инвалидности (+122,0%), ростом затратной стоимости медицинского обслуживания этой категории детей как для ЛПУ, так и для семьи.

2. Выявленные различия в темпах прогрессирования и генерализации патологического процесса, своеобразие патогенетических механизмов при различных клинических вариантах дебюта ЮА, обосновывают необходимость выделения клинико-патогенетических вариантов ювенильных артритов в различные фазы болезни, определяющих выбор иммуносупрессивной терапии, что позволяет предотвратить прогрессирование патологического процесса и улучшить исход заболевания.

3. Снижение качества жизни у детей с хроническими заболеваниями суставов отмечено по всем показателям шкалы SF-36. У детей с ЮРА преобладание адаптивного отношения к болезни обеспечивает более быстрые темпы восстановления социальной активности ( $SF=88,1\pm 16,5$ ) и психоэмоциональной адаптации ( $MN=72,4\pm 21,2$ ), на фоне сохраняющейся низкой физической и функциональной активности. У больных ЮИА преобладание дезадаптивного отношения к болезни, при улучшении состояния здоровья ( $GH=85,3\pm 17,9$ ), повышении жизнедеятельности, сохранялись психоэмоциональные проблемы ( $MN=63,5\pm 22,5$ ), влияющие на низкий уровень КЖ.

4. Концепция раннего начала «агрессивной базисной терапии» и длительной терапии до достижения клинической эффективности и недопущения необратимых последствий, способствует достоверному повышению качества жизни по всем параметрам шкалы SF-36, в отличие от традиционной концепции лечения «от простого к сложному».

Внедрение в лечении тяжелых форм хронических воспалительных заболеваний суставов у детей генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), в сочетании со стандартными противовоспалительными ЛС способствует повышению КЖ за счет улучшения влияния физического состояния на ролевое функционирование ( $RP=+37,1$ ), способности к физическим нагрузкам ( $PF=+32,7$ ), общего состояния здоровья ( $GH=+30,5$ ), улучшению исхода заболевания, длительной ремиссии ( $3,7\pm 1,4$  мес), снижению кратности рецидивов до 1 раза в год.

5. Концепция лечения хронических воспалительных заболеваний суставов «раннего начала «агрессивной базисной терапии» и длительной терапии до достижения клинической эффективности и недопущения необратимых последствий» рекомендованная EULAR (2016) в 5,4 раза эффективнее лечения по традиционной схеме «от простого к сложному» за счет более низких удельных затрат на единицу приращения качества жизни.

**Личный вклад соискателя.** Соискателем лично проведен набор материала, ввод данных в компьютерную базу данных, а также статистическая обработка. Автором совместно с врачами отделения кардиоревматологии Национального центра охраны материнства и детства Министерства здравоохранения Кыргызской Республики проведено наблюдение и лечение больных с хроническими воспалительными болезнями суставов. Инструментально-диагностические методы исследования проведены на базе Национального центра охраны материнства и детства Министерства здравоохранения Кыргызской Республики сотрудниками отделения функциональной диагностики, клинико-биохимической и иммунологической лаборатории и коммерческими лабораториями КР.

На основании полученных данных сформулированы выводы и заключения по диссертации.

**Апробация результатов исследования.** Основные положения работы доложены и обсуждены на: научно-практической конференции и заседаниях Общества педиатров Кыргызской Республики (Бишкек, 2016, 2017).

**Полнота отражения результатов диссертации в публикациях.** По теме диссертации опубликовано 8 работ, из них 1 - в изданиях, рекомендованных ВАК КР, 2 - в зарубежных изданиях, индексируемых системой РИНЦ.

**Структура и объем диссертаций.** Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы по материалам и методам исследования, главы по результатам собственных методов исследований и их обсуждению, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Работа

содержит 55 таблиц и 31 рисунок. Библиографический указатель включает 190 источник, из них 97 русскоязычных и 93 иностранных авторов.

## **Глава 1. Проблемы хронических воспалительных заболеваний суставов у детей на современном этапе. Обзор литературы**

Ювенильный артрит (ЮА) является наиболее распространенной патологией среди воспалительных ревматических заболеваний детского возраста. В настоящее время ЮА следует считать обобщающим понятием, объединяющим гетерогенную группу хронических заболеваний суставов, имеющих различный этиопатогенез и иммуногенетическое происхождение, различную нозологическую принадлежность и неоднозначный прогноз. Для установления ЮА необходимым является исключение заболеваний других известных нозологических групп. Под терминологическим «зонтиком» ЮА сегодня рассматривается и ЮРА как самостоятельная нозологическая форма, и ЮХА как заболевание суставов на той стадии, когда точно верифицировать нозологическую принадлежность артрита не представляется возможным. В мировой педиатрической ревматологической практике вместо ЮРА и ЮХА по решению комитета ILAR [134] принято другое обозначение — ювенильный идиопатический артрит (ЮИА), по сути аналогичное прежним, однако данный термин нельзя считать удачным в связи с отсутствием его в МКБ10 и исключением такой нозологической формы как ЮРА.

**Ювенильный идиопатический артрит** определяют, как артрит неустановленной причины, присутствующий в течение 6 недель, возникший до 16-летнего возраста, при исключении других заболеваний [87, 37].

### **Коды МКБ-10:**

Юношеский (ювенильный) артрит включен в рубрику M08:

M08.0 Юношеский (ювенильный) ревматоидный артрит (РФ+ и РФ-);

M08.1 Юношеский анкилозирующий спондилит;

M08.2 Юношеский (ювенильный) артрит с системным началом;

M08.3 Юношеский (ювенильный) полиартрит (серонегативный);

M08.4 Пауциартикулярный юношеский (ювенильный) артрит;

M08.8 Другие ювенильные артриты;

M08.9 Юношеский артрит неустановленный.

Несмотря на то, что введение данного международного терминологического обозначения упростило обмен научной информацией между учеными разных стран, интерпретация результатов исследований, особенно ретроспективных, касающихся длительных катамнестических наблюдений, стала более затруднительной. Кроме того, создание общей классификации ЮИА привело к объединению в одну группу по сути разных заболеваний, хотя имело бы смысл выделить определенные признаки, помогающие дифференцировать их друг от друга.

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — гетерогенная группа болезней с неизвестной этиологией, сложным иммуноагрессивным патогенезом и неуклонно прогрессирующим течением. Для ЮИА характерно развитие деструкции хрящевой и костной ткани, а также широкого спектра тяжелых внесуставных проявлений, приводящих к ранней инвалидизации больных. Классификация ЮИА учитывает возраст начала болезни, число пораженных суставов, наличие серологических изменений и системных проявлений.

По классификации Международной лиги ассоциации ревматологов (ILAR) выделяют следующие варианты ЮИА: системный, олигоартикулярный, полиартикулярный, энтезитный, псориатический и недифференцированный.

Основным клиническим проявлением ЮИА является артрит. Патологические изменения в суставе характеризуются болью, припухлостью, деформациями, ограничением движений, повышением температуры кожи над суставом.

Наиболее часто встречается ЮИА без системных проявлений: олигоартикулярный и полиартикулярный варианты.

Олигоартрит составляет от 50 до 80% в структуре ЮИА. Пик заболеваемости приходится на возраст 1-2 лет. Часть детей заболевает после 2-х лет [87].

Согласно классификации ILAR, выделяют 2 варианта течения олигоартрита: персистирующий – в случае постоянного олигоартрита и распространившийся – в случае увеличения числа пораженных суставов, после 6 месяцев болезни [134]. Олигоартрит персистирующий – артрит с поражением 1–4 суставов в течение всей болезни.

Олигоартрит распространившийся – поражение 5 и более суставов после 6 месяцев болезни.

У ребенка с олигоартритом отсутствуют внесуставные проявления, за исключением хронического увеита. Поражаются преимущественно суставы нижних конечностей – коленные и голеностопные, мелкие суставы пальцев рук и стоп, другие суставы вовлекаются в процесс значительно реже. У 50% развивается моноартрит с поражением коленного сустава [134].

Критериями исключения диагноза олигоартрит являются:

- псориаз у ребенка или родственников первой линии;
- артрит, ассоциированный с HLA B27, у мальчиков старше 6 лет;
- анкилозирующий спондилит, артрит, ассоциированный с энтезитом, сакроилеит при наличии воспалительных заболеваний кишечника, синдром Рейтера, передний увеит у родственников первой степени родства;
- наличие ревматоидного фактора не менее чем в двух анализах в течение 3 месяцев;
- наличие системного артрита [87, 134].

Полиартикулярный ЮИА характеризуется поражением 5 или более суставов в течение первых 6 месяцев болезни, тест на РФ может быть отрицательным (РФ-негативный полиартикулярный ЮИА) или положительным (РФ - позитивный ЮИА).

В структуре ЮИА доля РФ-негативного полиартрита составляет 20% РФ- позитивного от 3 до 17%. Полиартрит может дебютировать в возрасте от 0 до 18 лет. Первый пик заболеваемости РФ негативным полиартритом приходится на возраст 1-3 года; второй – на подростковый возраст.

Средний возраст дебюта РФ – позитивного полиартрита составляет 9-11 лет. Девочки болеют полиартикулярным ЮИА в 4 раза чаще, чем мальчики.

При полиартрите наиболее часто поражаются коленные, лучезапястные, голеностопные и мелкие суставы кистей рук и стоп, как в дебюте заболевания, так и на всем протяжении болезни. В процесс также вовлекаются другие суставы, шейный отдел позвоночника и челюстно-височные суставы. При дебюте РФ-негативного полиартрита в раннем возрасте в случае поражения челюстно-височных суставов у пациентов формируется «птичья» челюсть, а также выражено нарушение роста [6, 99].

В соответствии с классификацией ILAR выделяют два варианта полиартрита: РФ-негативный и РФ-позитивный.

Полиартикулярный РФ-негативный ЮИА (РФ-негативный полиартрит). Это артрит с поражением 5 или более суставов в течение первых 6 месяцев болезни, тест на РФ-отрицательный.

Полиартикулярный РФ-позитивный ЮИА (РФ-позитивный полиартрит) — это артрит с поражением 5 или более суставов в течение первых 6 месяцев болезни, ассоциированный с положительным РФ в двух тестах в течение 3 месяцев.

Критериями исключения диагноза являются те же, что и при двух предыдущих формах артрита [6].

При РФ-позитивном полиартрите в лучезапястных суставах очень быстро развивается нарушение функции и деформации: ульнарная девиация запястья и метакарпофаланговых суставов, деформация по типу «бутоньерки» и «шеи лебедя» в пальцах рук. Также развиваются деформации в суставах ног: hallus valgus – деформация в первых плюсне - фаланговых суставах [6].

Необходимо отметить, что при наличии различных классификационных критериев существует лишь единственный вариант

диагностических критериев ЮРА, в том числе для ранней диагностики этого заболевания, разработанных рядом научных центров в России и Европе под руководством А.В. Долгополовой (так называемые Восточно-Европейские).

### **Классификация ЮРА**

ЮРА с системными проявлениями (интермиттирующая лихорадка, ревматоидная сыпь, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, полисерозит, миалгии, артралгии, лейкоцитоз и анемия). В зависимости от количества пораженных суставов и преобладания тех или иных системных проявлений выделяют:

А) олигоартрит с преобладанием экссудативных изменений в суставах в сочетании с интермиттирующей лихорадкой, ревматоидной сыпью, гепатоспленомегалией, лимфаденопатией, полисерозитом, гиперлейкоцитозом, анемией (согласно отечественной классификации — аллергосептический вариант ЮРА);

В) полиартрит или генерализованный артрит с преобладанием пролиферативных изменений в суставах, быстрым развитием деформации суставов, контрактур и поражением шейного отдела позвоночника в сочетании с лимфаденопатией, гепатоспленомегалией, анемией, умеренным лейкоцитозом, реже лихорадкой, сыпью и полисерозитом (согласно отечественной классификации — вариант Стилла).

2. Полиартикулярный вариант ЮРА без системных проявлений:

А) Серопозитивный подтип (с наличием ревматоидного фактора — РФ);

В) Серонегативный подтип (без РФ).

3. Олигоартикулярный вариант ЮРА без системных проявлений:

А) Подтип с наличием антинуклеарного фактора, без РФ и с высоким риском развития иридоциклита;

В) Подтип с наличием антигена гистосовместимости HLA B27, без РФ и с повышенным риском развития иридоциклита.

ЮРА характеризуется хроническим прогрессирующим течением, нередко приводящим к инвалидизации, оказывающим значительное влияние

на жизнь ребенка в целом, состояние его здоровья, адаптацию в семье и в кругу здоровых сверстников [6, 99, 127]. В связи с этим основными задачами врачей являются осуществление контроля над заболеванием, достижение ремиссии, профилактика осложнений, обеспечение наилучшего исхода болезни и благоприятного жизненного и социального прогноза. Однако все эти проблемы трудно решать, если не представлять течение заболевания в целом от его дебюта до исходов, особенно у детей. Знание о том, как протекает патологический процесс, какие возможные варианты течения и отдаленных исходов имеет болезнь, помогает избрать наиболее правильную тактику ведения больных.

Решение всех этих задач уже на ранних этапах заболевания представляется особенно актуальным в детском возрасте. Ведь от того, насколько точно мы сможем определить перспективы заболевания у каждого конкретного ребенка, зависит его дальнейшая жизнь. Определенные этапы развития ребенка (рост, формирование органов и систем, половое созревание), возраст дебюта и другие факторы накладывают несомненный отпечаток на течение болезни, его исходы и прогноз.

Знания о том, как развивается заболевание с момента появления первых симптомов, ранняя диагностика, представление об определенных факторах риска, утяжеляющих прогноз, своевременное назначение адекватного лечения могут являться ключом к достижению ремиссии или выздоровления.

В последние годы интенсивно проводятся исследования, посвященные проблеме раннего артрита у взрослых, однако растет интерес к данной проблеме и у детей [107-111].

Ранний артрит, который часто определяют, как недифференцированный артрит (НДА), может быть ранней стадией ревматоидного артрита (РА), первым проявлением широкого спектра ревматических заболеваний, в течение длительного времени остается недифференцированным, или завершается спонтанно [39]. Рекомендации

EULAR по ведению пациентов с ранним артритом отражает достижения, касающиеся новых методов диагностики и лечения раннего артрита, в первую очередь как кардинального симптомокомплекса в дебюте [27. 47, 48, 51].

Работы, целью которых является изучение раннего артрита в детском возрасте, присутствуют в небольшом количестве. Публикации зарубежных и отечественных авторов немногочисленны [186, 187].

Сходство симптоматики на ранних стадиях болезни заставляет осуществлять попытки поиска каких-либо особых клинических признаков или лабораторных маркеров, позволяющих уже в начале болезни предположить, по какому пути пойдет ее дальнейшее развитие [26, 120, 188].

Производятся попытки выделения, например, предикторов неблагоприятного прогноза при различных вариантах ЮРА, выявляемых уже в дебюте [116. 121, 139]. Остаются нерешенными вопросы и тактики лечения на ранних этапах болезни.

Исходя из клинико-иммунологической концепции возникновения ЮРА в последние годы обсуждается целый ряд лабораторных (преимущественно иммунологических) маркеров, играющих важную роль в развитии болезни и ее распознавании. Так, интересным можно считать определение значимости АЦЦП при ЮРА, поскольку у взрослых эти антитела, как показывают данные литературы и практический опыт, являются довольно важными диагностическими маркерами ЮРА и прогностическим признаком формирования эрозивного процесса. Это принципиально важно, поскольку, например, РФ не имеет своей диагностической ценности у детей, так как достаточно редко обнаруживается даже у больных ЮРА, имеющих сходные черты артрита с взрослыми [184]. Напротив, обнаружение АНФ при ЮРА имеет большое значение и зачастую свидетельствует о риске поражения глаз.

Чем длительнее болеет ребенок ЮРА, тем с большими проблемами он сталкивается. Как долго сохраняется активность, возможны ли ремиссии, как ведут себя основные клинико-лабораторные параметры, функциональная

способность пациента, как долго нужно принимать препараты - эти вопросы встают перед родителями и их больными детьми, перед врачами, которые курируют пациентов на протяжении ряда лет [137, 138, 151]. Эти и другие аспекты отражены в зарубежных ретроспективных исследованиях, дающих представления об эволюции заболевания на основании анализа его длительного течения (7-10 и более лет) [101, 117, 123, 149]. В зарубежных публикациях последних лет представлены сведения о некоторых параметрах исхода ЮА при большом сроке заболевания (в том числе, состояние здоровья, функциональный статус, активность, наличие ремиссии, рентгенологические изменения), однако данные различных авторов противоречивы, а отечественные исследования, касающиеся этих вопросов, немногочисленны [135, 138]. Кроме того, в работах, посвященных исходам ЮРА, представлены разрозненные сведения относительно общего физического развития пациентов, экстраартикулярных проявлений болезни, рентгенологических изменений у пациентов, много лет страдающих хроническими воспалительными заболеваниями суставов, отсутствуют четкие характеристики длительно текущего ЮРА у больных детского и подросткового возраста и взрослых пациентов.

Согласно данным литературы и по мнению ряда ревматологов, ЮРА является причиной ухудшения состояния здоровья, дискомфорта в будущем и функциональной недостаточности [6, 87],

С другой стороны, есть сведения об относительно благоприятном течении и исходе ЮА [161, 164].

Вызывает определенные трудности окончательная нозологическая верификация диагноза ЮРА на протяжении многих лет. Опыт длительного наблюдения за пациентами с ЮА показывает, что течение заболевания порой непредсказуемо. Часть из них формируют классические формы болезни взрослых, например, ревматоидный артрит (РА) или анкилозирующий спондилит (АС), однако у ряда больных даже спустя много лет диагноз формулируется как «недифференцированный артрит» (НА). Эта проблема

представляет интерес для педиатров ревматологов в свете разработки терминологических и классификационных аспектов ЮА. Она недостаточно освещена в литературе, данные о нозологических исходах представлены в единичных зарубежных и отечественных исследованиях [30, 50].

### **1.1. Своеобразие клинических проявлений, варианты прогрессирования и исходы хронических воспалительных заболеваний суставов у детей**

Ювенильный идиопатический артрит, и в первую очередь ювенильный ревматоидный артрит при поздней диагностике и неадекватной терапии является заболеванием с неблагоприятным прогнозом.

Факторами неблагоприятного прогноза олигоартрита являются: поражение тазобедренных суставов или шейного отдела позвоночника; поражение голеностопного или лучезапястного сустава, значительное или продолжительное повышение лабораторных показателей; деструкция суставов по данным радиологического обследования (эрозии суставных поверхностей или сужение межсуставных щелей) [6].

Факторами неблагоприятного прогноза полиартикулярного ЮРА являются поражение тазобедренных суставов или шейного отдела позвоночника, положительный РФ или антитела к цитруллинированному пептиду, деструкция суставов по данным радиологического обследования (эрозии суставных поверхностей или сужение межсуставных щелей) [6, 60].

В основе возникновения и прогрессирующего течения ЮРА лежат взаимосвязанные иммунопатологические и воспалительные процессы и реакции, которые приводят к развитию клинической картины деструктивного артрита, снижению качества жизни и нередко к тяжелой инвалидизации пациента. Ювенильный ревматоидный артрит инициируется множеством экзо- и/или эндогенных антигенных факторов, действующих на фоне генетической предрасположенности и постоянно поддерживающих

аутоиммунный ответ на компоненты синовиальной оболочки [152]. Многие клеточные популяции, включая моноциты, макрофаги, В и Т лимфоциты, эндотелиальные клетки и фибробласты, принимают участие в развитии воспалительного процесса [125]. Вклад каждого из этих типов клеток в патогенез ЮИА до конца не ясен. Вероятно, заболевание развивается как результат взаимодействия всех перечисленных клеточных популяций [149].

Активированные макрофаги и синовиоциты продуцируют интерлейкин (ИЛ)17, который стимулирует выработку других провоспалительных цитокинов — ИЛ1, фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), ИЛ6, ИЛ8 [45]. Провоспалительные цитокины играют ведущую роль в поддержании хронического воспаления, деструкции хряща и кости у больных ЮРА. Интерлейкин 1 и ФНО $\alpha$  стимулируют пролиферацию синовиоцитов, дифференцировку и активацию остеокластов, также активируют клетки эндотелия, вызывая выход мононуклеаров из сосудистого русла и развитие их в остеокласты [45]. Под действием ИЛ1 и ФНО $\alpha$  остеокласты, фибробласты и хондроциты синтезируют простагландин E2, а также большое количество протеолитических ферментов и активных соединений кислорода, что приводит к деструкции хрящевой и костной ткани суставов [49]. Биологические эффекты ИЛ1 и ФНО $\alpha$  приводят к нарушению репаративных процессов в тканях суставов. Кроме того, в исследованиях показано влияние этих цитокинов на белковый обмен, что проявляется в преобладании катаболических процессов над анаболическими и приводит к потере мышечной массы и развитию кахексии у больных ЮРА [60].

При ЮРА отмечается снижение численности субпопуляции Т-хелперов 2 (Th2) и, соответственно, изменение соотношения Th1/Th2 в сторону Th1 по сравнению со здоровыми детьми [6, 22]. Также отмечается сниженная продукция противовоспалительных цитокинов, в частности ИЛ4 [62]. Некоторыми авторами предполагается, что в основе развития ЮИА может лежать генетически детерминированное изменение соотношения Th1/Th2 в сторону Th1 [63].

Результаты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о том, что удельный вес различных звеньев патогенеза ЮИА в различные сроки заболевания неодинаков: на ранних стадиях основное значение имеет Т-клеточно-макрофагальный механизм с цитокиновым каскадом, а на поздних доминируют автономные неиммунные механизмы, в основе которых, лежит образование клона генотипически измененных синовиоцитов [102, 118].

Учитывая особенности патогенеза ЮРА назначение противоревматических препаратов, действие которых направлено, главным образом, на снижение функциональной активности интенсивно пролиферирующих клеток, должно быть на ранних стадиях процесса — до формирования паннуса, практически рефрактерного к медикаментозным воздействиям [104]. Ориентировочно на образование паннуса требуется несколько месяцев. Этот своеобразный латентный период между дебютом воспалительного процесса и образованием клона клеток с опухолеподобным ростом и является «терапевтическим окном» — оптимальным сроком для начала патогенетической терапии [106].

## **1.2. Оценка качества жизни детей с хроническими воспалительными заболеваниями суставов у детей**

Качество жизни (КЖ) — это интегральная характеристика физического, психологического и социального функционирования человека, основанная на его субъективном восприятии [55, 58].

Важным фактором, обусловившим развитие методологии исследований КЖ, стало понимание того, что эффективный контроль за состоянием здоровья ребенка и успешное лечение невозможны только на основании данных клинического и лабораторного обследования. Субъективная оценка здоровья самим ребенком и его родителями имеет несколько аспектов: она отражает особенности восприятия ребенком окружающего мира и самого себя, дает представление об отношении к собственному здоровью, болезни,

лечению, а также к семье, школе, жизни в целом; позволяет понять закономерности возникновения в жизни ребенка и его семьи характерных психологических и социальных проблем в условиях развития заболевания [75, 77].

В качестве инструментов оценки КЖ используют опросники, среди которых различают общие и специальные. Общие опросники могут использоваться в большом диапазоне областей медицины у пациентов с разными нозологическими формами. Они позволяют сравнить КЖ в группах пациентов с любыми заболеваниями, а также с популяционным контролем. Специальные опросники ориентированы на проблемы, связанные с конкретным заболеванием. Они являются более чувствительными для выявления различий между пациентами с определенной нозологией и изучения их состояния на определенном отрезке времени [56].

Изучение качества жизни детей — актуальная проблема педиатрии. Качество жизни ребенка с патологией опорно-двигательного аппарата недостаточно изучено в силу малочисленности исследований и отсутствия унифицированного инструмента. В статье представлен обзор имеющихся опросников для изучения качества жизни детей с суставной патологией.

Учитывая, что в КР пока не существует общепринятых национальных инструментов оценки КЖ, обязательным условием при проведении исследований по нему является наличие апробированной международной версии.

Как показали результаты исследований, основное значение для ребенка имеют такие стороны жизни, как игра, уровень благополучия в семье, общение с друзьями, самооценка, отсутствие или наличие боли, недомогания, голода [59]. Игровая активность, характер общения со сверстниками и школьное обучение — для детей важные показатели социальной и физической активности, аналогами которых у взрослых являются профессиональная деятельность, работа, поведение в обществе [65, 66]. К тому же существуют трудности адаптации письменной формы опросника для

школьников и подростков к форме опроса, подходящей для детей младшего возраста. Альтернативой, учитывая познавательные навыки, поведенческие и функциональные характеристики маленьких детей, является использование картинок, пиктограмм и визуальных аналоговых шкал вместо слов (например, картинки с изображением «человечков» с выражением лица от максимально негативного до максимально позитивного).

Следует отметить особенность исследования качества жизни в педиатрии: до пятилетнего возраста КЖ ребенка оценивают родители, после достижения ребенком пяти лет в оценке участвуют как родители, так и дети.

В последние годы в мировой педиатрии количество опросников по оценке КЖ у детей значительно возросло, однако в КП в педиатрической ревматологии исследования и публикации на эту тему по-прежнему немногочисленны, несмотря на высокую социальную значимость ревматических болезней, занимающих одно из лидирующих мест среди причин инвалидности.

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) относится к категории наиболее значимых в социальном и медицинском аспектах заболеваний в силу своей широкой распространенности, поражения лиц молодого, наиболее трудоспособного возраста, прогрессирующего течения, отчетливой тенденции к ранней инвалидизации в связи с нарушениями не только функции суставов, но и нередким вовлечением в патологический процесс внутренних органов и глаз [81, 129]. Хронический характер болезни, деформации суставов, постоянные боли, становящиеся фоном всей жизни и деятельности пациентов, значительная утрата или полная потеря трудоспособности часто приводят к снижению сферы самовыражения, самореализации, нарушению социальных связей, значимых для функционирования личности, вынужденной смене работы и профессии, нарушению нормальной семейной жизни с проявляющимся чувством зависимости [74]. Эти обстоятельства имеют целый ряд психологических последствий, что, в свою очередь, неблагоприятно сказывается на качестве

жизни больных ревматоидным артритом.

В настоящее время среди общих опросников, широко применяющихся как в педиатрии в целом, так и в педиатрической ревматологии, обладающих высокими психометрическими качествами и удовлетворяющих международными требованиями к инструментам оценки КЖ, можно выделить Child Health Questionnaire, PedsQL 4,0 Generic Core Scales, TNO-AZL Child Quality of Life, SF 36 [122].

Опросник SF состоит из 36 пунктов, сгруппированных в 8 шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100, где 100 представляет полное здоровье, все шкалы формируют два показателя: душевное и физическое благополучие.

1. Физическое функционирование (Physical Functioning — PF), отражающее степень, в которой физическое состояние ограничивает выполнение физических нагрузок (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, переноска тяжестей и т.п.). Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что физическая активность пациента значительно ограничивается состоянием его здоровья.

2. Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning — RP), — влияние физического состояния на повседневную ролевую деятельность (работу, выполнение повседневных обязанностей). Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что повседневная деятельность значительно ограничена физическим состоянием пациента.

3. Интенсивность боли (Bodily pain — BP) и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома. Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что боль значительно ограничивает активность пациента.

4. Общее состояние здоровья (General Health — GH) — оценка

больным своего состояния здоровья в настоящий момент и перспектив лечения.

5. Жизненная активность (Vitality — VT) подразумевает ощущение себя полным сил и энергии или, напротив, обессиленным. Низкие баллы свидетельствуют об утомлении пациента, снижении жизненной активности.

6. Социальное функционирование (Social Functioning — SF) определяется степенью, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность (общение). Низкие баллы свидетельствуют о значительном ограничении социальных контактов, снижении уровня общения в связи с ухудшением физического и эмоционального состояния.

7. Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional — RE), предполагает оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности (включая большие затраты времени, уменьшение объема работы, снижение ее качества и т.п.). Низкие показатели по этой шкале интерпретируются как ограничение в выполнении повседневной работы, обусловленное ухудшением эмоционального состояния.

8. Психическое здоровье (Mental Health — MH) характеризует настроение, наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций. Низкие показатели свидетельствуют о наличии депрессивных, тревожных переживаний, психическом неблагополучии.

Психологические и социальные аспекты РА являются предметом исследования уже многие годы, однако до настоящего времени остается много спорных, недостаточно изученных вопросов, а трактовка некоторых из них весьма противоречива. Среди них взаимосвязь клинических, психологических и социальных характеристик больных РА, закономерности формирования реакции на заболевание. Работы, по комплексной оценке, качества жизни как интегрального показателя здоровья, единичны, мало изучены факторы, влияющие на КЖ [146]. При обследовании пациентов с РА

авторами были выявлены некоторые особенности в их профиле психологической защиты по сравнению с контрольной группой здоровых лиц. У таких больных отмечается уменьшение средних величин по каждому типу психологической защиты, что указывает на снижение адаптивных способностей, хотя форма профиля (т.е. относительное преобладание разных механизмов) практически одинакова для обеих групп. Напряженность некоторых защит (компенсации, вытеснения) оказалась прямо связанной с эффективностью лечения. Установлено, что профили психологической защиты при разных клинических вариантах РА также различны [132]. Доминирующим типом психологической защиты является механизм реактивных образований. Отрицание, проекция и интеллектуализация используются данными больными одинаково часто, реже ее регрессия и еще реже ее вытеснение и замещение. Многие исследования выявили, что КЖ и приверженность лечению (ПЛ) зависят от типа отношения к болезни (ТОБ). Определение преобладающего ТОБ у данной группы пациентов необходимо для диагностики и выработки рационального интегрированного подхода фармакологического и нефармакологического методов терапии. Это способствует определению дифференцированных, учитывающих индивидуальные особенности пациентов методик лечения, повышающих эффективность медицинской помощи и качество жизни пациентов [69].

### **1.3. Проблемы терапии хронических воспалительных заболеваний суставов у детей**

Центральное место в проблеме ЮРА занимают вопросы лечения, от своевременности и адекватности которого зависит прогноз заболевания и фактически вся дальнейшая судьба ребенка.

Терапевтическая доктрина, направленная на борьбу с этими серьезными заболеваниями, базируется на широком арсенале противоревматических средств, включающих нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикостероиды (ГКС) и

большой спектр базисных препаратов. Накопленные в последние годы сведения о тонких молекулярных механизмах ревматического воспаления, об особенностях цитокиновой регуляции системы иммунитета, ее роли в патогенезе воспаления способствовали совершенствованию методов лечения ЮИА [7, 24, 25, 26].

Стратегическим направлением фармакотерапии ЮРА при отсутствии этиотропного лечения является *выбор лечебного комплекса*, позволяющего обеспечить контроль над активностью патологического процесса и предотвратить его прогрессирование. Главным ориентиром для выбора адекватной схемы лечения является не столько нозологическая форма ЮРА, сколько прогноз течения и оценка вероятности инвалидизирующего исхода заболевания. Если характер течения ЮРА прогностически неблагоприятен и высок риск серьезного исхода, то терапия должна быть обязательно опережающей, возможно, и агрессивной, но при обязательном условии, что риск, связанный с лечением, существенно ниже, чем риск прогрессирования болезни. Основным ключом к выбору тактики лечения является уточненное по классификационному варианту и клиническим данным суждение о нозологической принадлежности ЮРА [31, 40, 49, 51].

Наиболее серьезным по клиническим проявлениям, прогнозу, а также по выбору терапии является *системный вариант*. Этот вариант часто проявляется жизнеугрожающими состояниями, к числу которых относятся трудно купируемый соматический статус ребенка, стойкая и длительная лихорадка, серозиты (плеврит, перикардит), а также такие осложнения, как амилоидоз, сепсис, асептический некроз головок бедренных костей, на терминальных стадиях почечная, сердечно-легочная недостаточность с возможным летальным исходом. Следует отметить, что системные проявления болезни могут также быть присущи и другим subgroupам ЮИА [52, 53, 54].

Общими рекомендациями по продолжительности применения НПВП при ЮРА является ориентация на сохранение признаков активности

заболевания (в первую очередь – суставного синдрома).

Купировать выраженные патологические процессы позволяет *ГКС-терапия*, обладающая уникальным противовоспалительным и иммунодепрессивным действием [88]. Многогранный механизм влияния ГКС предполагает различные способы их применения. У больных с жизнеугрожающим состоянием показано использование ГКС в виде пульс-терапии, преимущественно метилпреднизолоном. Мощный противовоспалительный эффект ГКС обеспечивает подавление активности патологического процесса. Но он является нестойким. В силу этого по завершении уже первого сеанса обязательно назначается пероральное системное лечение ГКС, обычно в дозах, не превышающих 0,5 мг/кг.

При отсутствии прямых показаний к пульс – терапии при системной форме ЮРА, ГКС применяются перорально. Преднизолон (или метилпреднизолон) назначаются внутрь по 0,5–0,7 мг/кг/сут в 1–2 приема в ранние утренние часы [63, 70, 114, 133, 140].

Программа лечения пациентов с системным вариантом ЮРА предусматривает обязательное назначение одновременно с ГКС *базисных средств*, оказывающих болезнь-модифицирующее влияние. Как показал наш многолетний опыт, препаратом выбора является метотрексат, используемый в различных дозах и способах введения. Согласно результатам, многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, наиболее адекватной следует считать дозу 10 мг/м<sup>2</sup> в неделю. При благоприятном течении после отмены других антиревматических препаратов (ГК, НПВП) монотерапия метотрексатом продолжается в течение ряда (3–5 и более) лет. Для усиления эффективности и улучшения переносимости метотрексата, а также с целью повышения естественной резистентности организма к интеркуррентным инфекциям, целесообразно назначение препаратов интерферонового ряда (курс 1,5–3 месяца) [170].

Для улучшения переносимости метотрексата используют также фолиевую кислоту, которая назначается внутрь по 1 мг/сут (кроме дня

приема метотрексата) или по 5 мг 1 раз в неделю. В день приема метотрексата целесообразно отменить прием НПВП (особенно диклофенака) [143, 144, 145].

Учитывая этиопатогенетические механизмы ЮРА, важное место в комплексной терапии при данной форме заболевания занимает *внутривенное введение иммуноглобулина (ИГ)*. Применяемая доза ИГ составляет 0,4–0,5 г/кг на одно введение, курс лечения включает 3–5 процедур через день. Сеансы повторяются каждые 3–4 месяца в течение года, иногда больше. В настоящее время применяются ИГ 4–го поколения отечественного и импортного производства.

Представленный первоначальный алгоритм лечения обязательно предусматривает анализ респондентности пациента на указанную терапию. Если пациент не является респондером (ответчиком) на данный фармакотерапевтический комплекс, лечение модифицируется:

- наряду с системной ГКС–терапией при необходимости проводят внутрисуставные инъекции ГК в наиболее «активные» суставы, предпочтение отдают пролонгированным препаратам;
- пероральный прием метотрексата заменяют на парентеральный (внутримышечный или подкожный). При необходимости дозу метотрексата увеличивают до 15–20 мг/м<sup>2</sup>/нед или проводят замену базисного препарата на циклоспорин (3,5–5 мг/кг) или азатиоприн 1,5 мг/кг/сут.

При сохраняющейся активности и рецидивировании процесса иногда приходится прибегать к сочетанию различных базисных препаратов (метотрексат, циклоспорин, азатиоприн, сульфасалазин). Обычно метотрексат в стандартной дозе (10 мг/м<sup>2</sup>/нед) комбинируют с каким–либо другим базисным средством в стандартной или несколько меньшей дозе.

Часто истинный системный вариант ЮРА или болезнь Стилла дебютирует с синдрома Висслера–Фанкони. Алгоритм лечения этого синдрома близок к программной терапии системной формы ЮРА, однако

учитывая этиопатогенетические особенности этого варианта, наряду с ГКС и базисными препаратами большой акцент делается на использование иммуноглобулина.

*Полиартикулярный вариант* предусматривает назначение НПВП в стандартных дозах, предпочтительно селективных ингибиторов ЦОГ-2 в комплексе с базисной терапией. Препаратом выбора также следует считать метотрексат [168]. При серопозитивном по РФ типе полиартрита применяются препараты золота (ауротиомалат натрия 20–50 мг в неделю). При отсутствии эффекта на данный терапевтический комплекс может потребоваться назначение низких доз глюкокортикостероидов (не более 0,5 мг/кг в сутки) с постепенным снижением дозы по альтернирующему пути. Поддерживающая доза составляет 0,1 мг/кг в сутки, что не вызывает существенной зависимости и побочных проявлений. Одним из важных компонентов лечения данной формы заболевания следует считать внутрисуставные инъекции в активные суставы.

При наличии положительной динамики у детей, являющихся «ответчиками», длительность приема НПВП составляет 6–9 мес, однако эти сроки условны. Применение же метотрексата является обязательным, постоянным и длительным. Если больной недостаточно отвечает на проводимое лечение, коррекция терапии осуществляется аналогично таковой при системной форме, то есть возможны изменение пути введения, увеличения дозы метотрексата, замена его на циклоспорин, азатиоприн, а также их комбинация. По показаниям используется в/в иммуноглобулинотерапия по приведенным выше схемам [78, 185].

При *олигоарттикулярном варианте* течения ЮРА основным методом лечения, как правило, остаются различные НПВП. Иногда этого бывает достаточно, чтобы процесс стабилизировался и была достигнута ремиссия. Длительность приема НПВП составляет 6–9 мес. Если имеет место периодическое рецидивирование, и больной является «неответчиком», помимо проведения внутрисуставных инъекций, о которых говорилось ранее,

к лечению обязательно подключаются базисные препараты. У детей младшего возраста не потеряли свою актуальность и даже приобрели второе дыхание хинолиновые производные (предпочтительно гидроксихлорохин) из расчета 6–8 мг/кг в сутки после ужина. По показаниям назначается метотрексат [105].

Особое место в рамках олигоартикулярного варианта ЮРА занимает *субтип с поражением глаз*. Хотя до настоящего времени существует представление об относительной доброкачественности этого варианта и лишь осложнения со стороны глаз считаются причиной инвалидизации у этих детей, следует подчеркнуть, что наряду с довольно высоким процентом инвалидизации по состоянию органов зрения практически столько же детей могут иметь те или иные нарушения функциональной способности суставов. Согласно нашим данным, метотрексат оказался наиболее эффективным как в отношении глазной, так и суставной патологии. В качестве других базисных средств используются цикахлорин, азатиоприн, а также комбинации цикахлорина с метотрексатом. При часто рецидивирующем увеите и артрите возможно применение низких (0,1–0,3 мг/кг/сут) доз стероидов.

Таким образом, современный врач располагает мощным арсеналом противоревматических препаратов, что, однако, не всегда является гарантом успешного лечения ЮРА. Поэтому ведется постоянный поиск новых лекарственных средств, в том числе базисных, способных оказать болезнь-модифицирующее действие, улучшить прогноз. Благодаря успехам биотехнологии разрабатывается новое направление в лечении ЮРА, позволяющее осуществлять патофизиологические подходы к стабилизации воспалительного процесса. Созданные методами генной инженерии блокаторы ФНО-а, антагонисты ИЛ-1, моноклональные антитела к различному спектру цитокинов все шире входят в арсенал педиатра-ревматолога. В зарубежной литературе последних лет появились сообщения об успешном применении этанерцепта, инфликсимаба у детей с ЮРА, получены первые обнадеживающие результаты аутогенной трансплантации

стволовых клеток при тяжелых формах ЮРА.

Обобщая все вышеизложенное, следует подчеркнуть, что в вопросах фармакотерапии ЮРА достигнут несомненный прогресс, однако многие аспекты этой сложной и многогранной проблемы далеки от своего окончательного разрешения. Научные достижения педиатрической ревматологии последнего десятилетия XX века, внедрение принципиально новых методов лечения, разработка и регламентация правил проведения клинических испытаний новых лекарственных средств в педиатрии позволяют надеяться, что в начале XXI века будут значительно усовершенствованы стратегия и тактика фармакотерапии ювенильных артритов [48, 163, 179].

Для лечения ЮРА используется большое число препаратов с различной химической структурой и фармакологическими свойствами, общими механизмами действия, которых является способность подавлять развитие воспаления. К ним относятся нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды (ГК) для орального, внутривенного и внутрисуставного применения, классические иммунодепрессанты (медленно действующие противоревматические средства) и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) [43, 44, 105, 115, 124, 142, 148].

Основой патогенетического подхода к лечению ЮРА является назначение иммуносупрессивной терапии. Среди иммунодепрессантов особое место занимает метотрексат, по структуре препарат близок к фолиевой (птероилглутаминовой) кислоте, от которой отличается заменой аминогруппы на карбоксильную в 4-м положении птеридиновой молекулы и добавлением метиловой группы в 10-м положении 4-аминобензойной кислоты [131]. В последние годы метотрексат рассматривается как один из наиболее мощных и эффективных противовоспалительных препаратов для лечения не только ревматических, но и многих других иммуновоспалительных заболеваний человека [113]. Метотрексат относится к группе антиметаболитов.

В организме человека фолиевая кислота расщепляется ферментом дегидрофолатредуктазой (ДФФ) с образованием метаболически активных продуктов — дигидрофолиевой и тетрагидрофолиевой кислот, которые принимают участие в конверсии гомоцистеина в метионин, образовании пуринов и тимидилата, необходимых для синтеза ДНК [176]. Одним из основных фармакологических эффектов метотрексата является инактивация ДФФ [178]. Кроме того, в клетке метотрексат подвергается полиглутамилированию с образованием метаболитов, которые имеют важное значение в реализации биологической активности метотрексата [171].

Эти метаболиты в отличие от «нативного» метотрексата оказывают ингибирующее действие не только на ДФФ, но и на «дистальные» фолатависимые ферменты, включая тимидилатсинтетазу, 5-аминоимдазол-4-карбоксамидорибонуклеотид (АИКАР) трансамилазу и др. [141, 153].

Предполагается, что полное ингибирование ДФФ, приводящее к снижению синтеза ДНК, и составляют основу антипролиферативного действия препарата, имеющего важное значение при лечении онкологических больных [153, 182, 183]. Напротив, при использовании низких доз метотрексата, которые применяются в ревматологии, фармакологические эффекты препарата связаны с действием его глутаминированных метаболитов, ингибирующих активность АИКАР [141].

В целом создается впечатление, что на фоне лечения низкими дозами МТ наблюдается переключение синтеза цитокинов с Th1 на Th2-тип (ИЛ 10), что и позволяет объяснить выраженный противовоспалительный и иммуномодулирующий эффекты низких доз препарата, особенно очевидные при так называемых Th1-зависимых заболеваниях человека, таких, как ЮИА [154]. Другой точкой приложения метотрексата является ингибирование продукции протеолитических ферментов (коллагеназа и стромелизин), играющих важное значение в процессе деструкции суставов при ревматоидном артрите [150]. Наконец, совсем недавно были получены данные о том, что *in vitro* МТ стимулирует дифференцировку моноцитов и

экспрессию Fas-антигена, что ассоциируется с усилением высвобождения противовоспалительных цитокинов (растворимый антагонист ИЛ1 и рФНО- 75Р) и ингибирование синтеза ИЛ1 $\beta$ . При этом усиление дифференцировки моноцитов ассоциируется с увеличением чувствительности этих клеток к ФНО-индуцированному апоптозу [147]. В целом эти данные позволяют предположить, что один из вероятных механизмов противовоспалительного действия МТ связан с подавлением рекрутирования незрелых и «воспалительных» моноцитов из костного мозга в зону воспаления и снижением продолжительности жизни этих клеток в воспаленных тканях.

Применение метотрексата в детской ревматологической практике существенно улучшило качество жизни большинства больных ЮРА, однако у многих пациентов с выраженным поражением суставов и активным прогрессирующим течением болезни даже при раннем назначении метотрексата возможность достижения стойкой ремиссии по-прежнему остается маловероятной.

Существенный прогресс, достигнутый в расшифровке общих закономерностей иммунных реакций и установлении важнейшей роли цитокинов, в частности ФНО $\alpha$ , обусловил изменение подходов к лечению ювенильного артрита [82, 112, 156].

В последние годы возможности эффективного лечения ЮИА значительно расширились в связи с внедрением в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов [11, 20, 34, 46, 47, 61].

Первыми биологическими агентами, которые стали широко применять в клинической практике, стали ингибиторы ФНО $\alpha$  [92, 119, 136]. Первым ингибитором ФНО, эффективность и безопасность которого была изучена у детей с ЮИА, был этанерцепт.

Этанерцепт – генно-инженерный растворимый белок, состоящий из двух идентичных цепей рекомбинантного экстрацеллюлярного человеческого ФНО-рецептора р75, соединённого с Fc-доменом человеческого IgG1, которые эффективно связывают ФНО $\alpha$  и ФНО $\beta$

(лимфотоксин- $\alpha$ ), подавляя их активность [159]. Анализ результатов исследований эффективности и безопасности применения этанерцепта показал, что препарат высокоэффективен и хорошо переносится пациентами с ЮИА. За 10 лет использования этанерцепта накоплен уникальный опыт его применения в педиатрической ревматологии [162]. По данным большого числа исследований, ответ на терапию этанерцептом составляет около 70% [157].

Этанерцепт был одобрен и лицензирован для лечения активного, резистентного к терапии олиго- и полиартикулярного ювенильного артрита у пациентов в возрасте старше 2 лет, а также, наряду с анакинрой, рекомендован Американской коллегией ревматологов (АКР) для лечения ЮИА с системным началом и активным артритом.

Многочисленные исследования продемонстрировали, что биологические препараты являются высокоэффективными и безопасными для лечения пациентов с ЮИА и вывели нас в новую эру лечения этого заболевания [103].

В настоящее время проведено 16 рандомизированных контролируемых исследований генно-инженерных биологических препаратов для лечения детей с ЮРА [19, 64, 68, 130, 158, 167, 172, 174, 177]. Биологические агенты используются не только при резистентных случаях артрита, но также стали терапией первой линии при определенных вариантах ЮРА.

Таким образом, ЮРА является частой и главной причиной заболеваемости, потери трудоспособности и значительного ограничения физической активности больных.

Экономическая сторона данной проблемы заключается в том, что ЮРА признан одним из дорогостоящих в мире [8, 21, 28, 35, 78, 83].

Экономический ущерб, связанный с остеоартрозом, в США, Канаде, Англии, Франции составляет от 1 до 2,5% национального дохода [160, 180, 181, 189].

Причина интереса к вопросам экономики обусловлена объективными

тенденциями, характерными для современной системы здравоохранения. По данным ВОЗ, ни в одной стране мира нет достаточных ресурсов для покрытия потребностей национального здравоохранения (Доклад Научной Группы ВОЗ. Ревматические болезни. 1993) [190].

Это, прежде всего, обусловлено неуклонным увеличением расходов на медицинскую помощь на фоне ограниченных возможностей финансирования потребностей здравоохранения. Причиной роста стоимости здравоохранения является создание высокоэффективных средств и методов диагностики и лечения, многие из которых оказываются дорогостоящими и нередко просто недоступными для основных категорий населения [16-18].

Известно, что ЮИА и ЮРА требует длительного лечения дорогостоящими препаратами как хондропротекторы, а также значительные затраты могут быть связаны с применением современных НПВП (ингибиторы ЦОГ-2). Общество вынуждено нести существенные расходы на развитие системы профилактики, ранней диагностики, лечения и реабилитации больных.

В связи с этим, для принятия административных решений по распределению имеющихся финансовых ресурсов, требуется объективная информация об истинных затратах на лечение больных ревматологическими болезнями [3, 4, 9, 13, 79].

Таким образом, имеющие финансовые ресурсы должны быть распределены на основе результатов доказательной медицины, который выбирает эффективные пути лечения больных с учетом экономических преимуществ.

*Заключение.* На современном этапе развития медицины определение эффективности лечения при ЮРА должно быть ориентировано не только на стандартные клинические критерии, но и на показатели качества жизни, полученных с помощью адекватных методов исследования.

Общепринятые диагностические подходы, включающие физикальные, лабораторные и инструментальные исследования, не позволяют получить

полное представление о многоплановых изменениях в физическом, психологическом и социальном функционировании больного, вызванных болезнью и лечением.

Оценка КЖ позволяет получить информацию о физическом, психоэмоциональном и социальном функционировании человека, что особенно важно при лечении длительно текущих, хронических заболеваний, в частности ЮРА, для планирования и своевременной корректировки программ лечения, что является необходимым компонентом для совершенствования качества медицинской помощи.

К началу настоящего исследования не были изучены качество жизни больных и расходы на лечение среди жителей в регионах с резко континентальным климатом.

Проблема ЮРА в КР стоит в ряду наиболее значимых медицинских проблем, учитывая более низкий уровень развития социальной инфраструктуры, недостаточный уровень развития медицинской помощи и реабилитации больных с патологией опорно-двигательного аппарата.

Данное заболевание тесно переплетается с социальными, экономическими и психоэмоциональными аспектами жизнедеятельности.

Анализ, систематизация и обобщение сведений медицинских публикаций по проблемам хронических воспалительных заболеваний суставов у детей подтверждают их актуальность, высокую научно-социальную значимость и финансовую затратность. Кроме того, прослеживается отсутствие единства взглядов исследователей по вопросам раннего выявления, прогнозирования исходов, тактики лечения и качества жизни пациентов с поражением суставов.

Отмеченное стало обоснованием планирования и выполнения данной работы.

## **Глава 2. Материалы и методы исследования**

### **2.1. Дизайн исследования**

Исследование проводилось в 3 этапа:

*На 1 этапе* проведено изучение медико-социальных и экономических последствий болезней костно-мышечной системы и ЮРА по обращаемости в ЛПУ КР по данным РМИЦ МЗ КР с 1995 по 2021 годы. Изучались показатели распространенности и заболеваемости (впервые выявленные случаи) в абсолютных числах и на 100 000 населения, показатели инвалидности в связи с БКМС и ЮРА на 10 000 населения.

Для изучения затратной стоимости ревматологических болезней проведена оценка прямых затрат, складывающихся из бюджетных и внебюджетных средств и непрямых (косвенных) затрат [14, 15, 80, 85, 86 90, 91]. Прямые затраты составляют государственные расходы на медикаменты, цену койко-дня, заработную плату медицинского персонала, стоимость консультаций, лабораторных и инструментальных исследований, ортопедических приспособлений и операций, а также расходы, связанные с болезнью, которые несут сами больные и их семьи. В прямые расходы включены также средства, затраченные на диагностику и лечение возникших осложнений [71, 73].

При подсчете прямых затрат использовались нормативные документы, например, «Прейскурант цен на медицинские услуги», «Обзор цен на лекарственные препараты в Кыргызской Республике», предоставленный Информационным центром по лекарственным средствам, Департаментом лекарственного обеспечения и медицинской техники при Министерстве здравоохранения КР [67].

В результате оценки вышеуказанных затрат получается величина стоимости РБ, которая использовалась для построения экономико-математической модели целочисленного программирования [93, 94, 95, 97]. При этом величина стоимости оказывается различной в зависимости от

сроков заболевания (она будет выше в первый год и снизиться в период поддерживающей терапии). Располагая репрезентативной выборкой однотипных больных, определялась усредненная стоимость лечения этого варианта болезни. Используя данные о количественном распределении различных вариантов заболевания в популяции больных и эпидемиологические сведения о распространенности, установлена общая годовая стоимость лечения ювенильного артрита (ЮА).

**2 этап исследования** был посвящен изучению клинико-функциональных данных и оценки качества жизни детей с ЮИА, закономерностей прогрессирования процесса в различные фазы болезни, определяющих тактику лечения.

На данном этапе исследования проведено:

- комплексное клинико-лабораторное обследование (проспективное и ретроспективное) 542 детей с хроническими воспалительными заболеваниями суставов;

- оценка показателей качества жизни у детей с хроническими воспалительными заболеваниями суставов (SF-36) в зависимости от варианта, длительности течения заболевания, а также типа психологического реагирования на заболевание;

- изучение закономерностей прогрессирования ЮА.

Недифференцированный артрит (ранний артрит) – 130;

Ранняя фаза (от 5 недель до 6 месяцев от начала болезни) ЮРА (суставная и системная формы) – 420;

Разгар болезни (более 6 месяцев).

Градация признаков по ранговой значимости прогностического коэффициента  $ПК = 100 \log Se/Sp$ .

В стадии (раннего) недифференцированного артрита рекомендована с 2016 года EULAR, ARA концепция «предотвращения развития РА».

В разгар болезни мы придерживались концепций ILAR, EULAR (2006):

агрессивная базисная терапия в первые 3 месяца от начала заболевания и постановки диагноза, «лечение до достижения цели», «максимальный эффект на затрачиваемые ресурсы».

Традиционная базисная терапия проводилась как

- монотерапия (иммуносупрессоры),
- комбинированная иммуносупрессорная терапия:
  - начало лечения с монотерапии с последующим назначением одного или нескольких иммунодепрессантов (в течение 8-12 недель) при сохранении активности процесса (step-up);
  - начало лечения с комбинированной терапии с последующим переводом на монотерапию (через 3-12 месяцев) при подавлении активности процесса (step-down);
  - проведение комбинированной терапии в течении всего периода болезни.

Параметры эффективности лечения:

- хороший - при ликвидации или снижения активности суставного синдрома и экстраартикулярных проявлений, снижении гуморальной активности до 0-1-й степени, положительной динамике суставных показателей (индекса экссудации, утренней скованности, увеличения объема движения) до 0-1-й степени, уменьшении дозы преднизолона или отсутствии необходимости его назначения;
- удовлетворительный — при снижении клинической и гуморальной активности до 2-й степени, стабилизации прежней дозы преднизолона либо умеренном снижении дозы;
- отрицательный — при отсутствии какой-либо положительной динамики и необходимости дальнейшего повышения дозы преднизолона.

Согласно рекомендациям, золотым стандартом лечения ЮРА является метотрексат (МТ), вследствие этого основным путем коррекции терапии было повышение его дозы, особенно у больных изначально, получавших

низкие дозы МТ. В итоге, к 12 месяцу, доза МТ была увеличена у больных, находящихся как на монотерапии МТ, так и в комбинации с другими препаратами.

В качестве второго препарата комбинированной терапии были добавлены сульфасаланиз (СА), или циклоспорин А (ЦсА), или плаквенил (Пл), или Д-пенициламин (ДП) тоцилизумаб. ГКС терапия добавлена больным ЮРА, находившимся на комбинированной терапии Тоцилизумаб назначался при неэффективности стандартной иммуносупрессивной терапии внутривенно капельно в дозе 8 мг/кг массы тела каждые 2–4 недели в первой группе (20 детей), 2 группу составили 40 детей, получавших традиционную противоревматическую терапию (преднизолон/метилпреднизолон + метотрексат) m (hbc).

**3 Этап** исследования посвящен изучению медико-экономической эффективности лечебно-реабилитационных алгоритмов ведения детей с ЮРА для оптимизации методического подхода в тактике ведения больных детей.

### Дизайн исследования

<b>1 Этап.</b> Изучение медико-социальных и экономических последствий хронический воспалительных заболеваний суставов у детей	
1.1	По данным РМИЦ МЗ КР распространенность (абс.) и заболеваемость (на 100 000 населения) ЮРА, БКМС у детей в КР с 1995-2020 годы
1.2	Распространенность детской инвалидности в связи с БКМС и ЮРА с 1995-2020 годы на 10 000 населения
1.3	Изучение экономических последствий БКМС и ЮРА в КР в современных условиях. Затратная стоимость ЮА в КР на период 2015 года
<b>2 Этап.</b> Изучение клинико-функциональных данных и оценки качества жизни детей с ЮИА, закономерностей прогрессирования процесса в различные фазы болезни, определяющих тактику лечения.	

<p>2.1.</p>	<p>Комплексное клинико-лабораторное обследование (проспективное и ретроспективное) 542 детей с хроническими воспалительными заболеваниями суставов.</p>  <p>542 ребёнка с хроническими воспалительными заболеваниями суставов</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 420 ЮРА <ul style="list-style-type: none"> <li>• 305 суставная форма</li> <li>• 115 суставно-висцеральная форма</li> </ul> </li> <li>• 122 ЮИА</li> </ul> <p>Оценка показателей качества жизни у детей с хроническими воспалительными заболеваниями суставов (SF-36) в зависимости от варианта, длительности течения заболевания, а также типа психологического реагирования на заболевание по А.Е. Личко (1985) [75].</p>
<p>2.2.</p>	<p>Закономерности прогрессирования ЮА</p> <p>Недифференцированный артрит (ранний артрит) - 130</p> <p>Ранняя фаза (от 5 недель до 6 месяцев от начала болезни) ЮРА (суставная и системная формы) – 420</p> <p>Разгар болезни (более 6 месяцев).</p> <p>Градация признаков по ранговой значимости прогностического коэффициента <math>PK = 100 \log Se/Sp</math></p>
<p><b>3 Этап.</b> Изучение медико-экономической эффективности лечебно-реабилитационных алгоритмов ведения детей с ЮРА для оптимизации методического подхода в тактике ведения больных детей</p>	
	<p>3.1. Оценка клинической эффективности терапии, направленной на предотвращение прогрессирования процесса у пациентов с НДА в</p>

преклинической стадии.

3.2. Оценка клинической эффективности базисной терапии ЮРА и ЮИА, направленной на недопущение необратимых последствий, включающая агрессивную базисную терапию в первые 3 месяца от начала заболевания и постановки диагноза, «лечение до достижения цели», «максимальный эффект на затрачиваемые ресурсы».

Динамика клиничко-функциональных, иммунологических показателей и качества жизни детей с ЮРА при использовании различных схем базисной терапии;

оценка клиничко-экономической характеристики терапии ЮРА с включением различных схем и концепций базисной терапии;

- метод построения экономико-математической модели целочисленного программирования.



Рисунок 2.1. Дизайн исследования

Для сравнительного изучения медико-экономической эффективности различных подходов к выбору наиболее эффективных, и экономически оправданных схем лечения хронических заболеваний суставов у детей были выделены основные группы и группы сравнения.



Рисунок 2.2. Объем исследования медико-экономической эффективности схем лечения хронических артритов у детей.

## 2.2. Объем и клиническая характеристика обследованных больных

Было проведено открытое нерандомизированное, проспективное и ретроспективное исследование, в которое были включены 542 пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями суставов - ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) 420 детей в возрасте от 1 до 16 лет (табл. 2.1), из них 202 мальчика и 340 девочки.

Таблица 2.1 - Количество обследованных детей с ювенильным артритом (ЮА) (ILAR)

№	Нозологическая единица	Абс.	%
1.	ЮРА	420	77,49
1.1	ЮРА суставная форма	305	56,27
1.2	ЮРА суставно-висцеральная форма	115	21,2
2.	Ювенильный идиопатический артрит	122	22,5
	Всего	542	100,0

Формы и варианты болезней суставов предусмотрены «Классификацией и номенклатурой ревматических заболеваний» (1989). Верификация диагноза проводилась согласно критериям для детей:

ревматоидный артрит – критериям ILAR (International League of Associations for Rheumatology).

В группу ювенильных артритов включены «юношеский (ювенильный) ревматоидный артрит (М 08.0) – 420 больных, в том числе суставно-висцеральная или системная форма – 115 больных и суставная форма – 305 детей.

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) или недифференцированный артрит неизвестной этиологии у детей, не отвечающий полным критериям какой-либо категории хронических артритов или отвечающий критериям более чем одной из форм хронических артритов – 122 больных. Диагноз ЮИА устанавливали на основании диагностических критериев ILAR (International League of Associations for Rheumatology).

Было проведено комплексное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование 542 больных с хроническими вариантами болезней суставов – ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) суставной (56,27) и суставно-висцеральной формы (21,2), ювенильный идиопатический артрит (22,5).

Мальчики отмечались преимущественно в группе ЮИА (44,5%), девочки - среди больных суставной формы ЮРА (73,5%).

Суставной формой ЮРА чаще болели дети в возрасте старше 9 лет (70,16%), системный вариант ЮРА у детей от 1 до 5 лет выявлялся в 2 раза чаще, чем при суставной форме (табл. 2.2).

Таблица 2.2 - Распределение обследованных больных ювенильным артритом по полу и возрасту

	Пол		Возраст в годах					Всего
	мальчик и	девоч ки	1-3	3-5	5-9	9-13	13-16	
ЮРА	52	253	18	38	35	98	116	305
суст. ф	25,7	73,5	5,9	12,4	11,4	32,13	38,03	100,0

n=305								
ЮРА с- висц. ф n=115	60 29,7	55 16,1	13 11,3	25 21,7	19 16,5	31 26,9	27 23,47	115 100,0

Как видно из табл. 2.3, среди обследованных, преобладали дети с умеренной общей активностью воспалительного процесса (суставная форма ЮРА и ЮИА). Максимальная общая активность отмечалась преимущественно среди больных суставно-висцеральной формой ЮРА (54,9%). Минимальная общая активность или полное отсутствие признаков общей активности мы наблюдали преимущественно среди больных ЮИА (22,8%) и суставной форме ЮРА (72,1%). Местная активность преобладала у детей с суставной формой ЮРА.

Таблица 2.3 - Распределение обследованных больных ювенильным артритом по уровню общей и местной активности

	Общая активность			Местная активность		
	0-1	2	3	0-1	2	3
ЮРА суст. ф n=305	98 77,1	132 54,5	75 43,3	35 50,0	156 55,3	114 60,0
ЮРА суст. висц n=115	-	20 8,26	95 54,9	32 45,7	56 19,8	27 14,2
ЮИА n=122	29 22,8	90 37,1	3 1,73	3 4,28	70 24,8	49 25,7
Всего n=542	127 100,0	242 100,0	173 100,0	70 100,0	282 100,0	190 100,0

Таим образом, группа обследованных больных включала все основные формы и варианты хронических артритов с различной длительностью и активностью процесса.

Критерии включения больных в исследование:

подтвержденный диагноз ЮИА, ЮРА по критериям ILAR;

отсутствие признаков псориатического артрита и спондилоартропатии;

информированное согласие ребенка старше 16 лет или родителей детей младше 16 лет на включение в исследование;

Критерии исключения больных из исследования:

реактивные артриты, псориатический артрит, болезнь Бехтерева, посттравматические артриты (синовиты), бурситы.

наличие в анамнезе токсических или других нежелательных реакций на применение базисных препаратов.

социальные или иные причины, которые могут препятствовать проведению регулярных медицинских обследований.

Формирование групп проводилось так, чтобы в каждой группе были представлены все возрастные категории и распределение детей осуществлялось по клинико-лабораторной активности и количеству пораженных суставов (олиго-и полиартрит).

Продолжительность сравнительного клинического обследования составляла 3 и более лет, так как достоверно оценить динамику рентгенологических, иммунологических и функциональных показателей на фоне базисной терапии можно только в течение 1-3 лет.

### **2.3. Методы исследования**

Получены, обработаны и проанализированы данные государственной статистической регистрации заболеваемости ревматическими болезнями костно-мышечной системы и соединительной ткани среди детского населения Кыргызстана за 1995–2020 гг. (по данным Республиканского медико-информационного центра). Они составлялись по результатам ежегодных статистических отчетов Министерства здравоохранения Кыргызстана. Показатели болезненности (общей заболеваемости) и первичной заболеваемости рассчитаны на 100 000 жителей детского возраста.

Для определения стоимости РБ предлагается оценка прямых затрат, складывающихся из бюджетных и внебюджетных средств и непрямых (косвенных) затрат. Прямые затраты составляют государственные расходы на медикаменты, цену койко-дня, заработную плату медицинского персонала, стоимость консультаций, лабораторных и инструментальных исследований, ортопедических приспособлений и операций, а также расходы, связанные с болезнью, которые несут сами больные и их семьи. В прямые расходы включены также средства, затраченные на диагностику и лечение возникших осложнений.

При подсчете прямых затрат использовались нормативные документы, например, «Прейскурант цен на медицинские услуги», «Обзор цен на лекарственные препараты в Кыргызской республике», предоставленный Информационным центром по лекарственным средствам, Департаментом лекарственного обеспечения и медицинской техники при Министерстве здравоохранения КР.

В результате оценки вышеуказанных затрат получается величина стоимости РБ (COL), которая использовалась для построения экономико-математической модели целочисленного программирования. При этом величина стоимости оказывается различной в зависимости от сроков заболевания (она будет выше в первый год и снизиться в период поддерживающей терапии). Располагая репрезентативной выборкой однотипных больных, определялась усредненная стоимость лечения этого варианта болезни. Используя данные о количественном распределении различных вариантов заболевания в популяции больных и эпидемиологические сведения о распространенности, можно установить общую годовую стоимость лечения ювенильного артрита (ЮА).

#### ***Методы общего клинического обследования***

Степень общей активности у детей определялась в соответствии с «Клиническими рекомендациями» А.А. Баранова, Е.И. Алексеева [6].

## **Клинико-лабораторные исследования:**

1. Клинические исследования крови, мочи, синовиальной жидкости.

2. Иммунологические исследования крови:

Иммуноглобулины определялись по методу Манчини в соответствии с рекомендациями Е.В. Чернохвостовой и соавт. (1975);

РФ реакцией латекс-агглютинации, согласно рекомендациям А.И.Сперанского (1972);

ЦИК – реакцией преципитации ПЭГ по методу В. Гашковой с соавт. (1978) в модификации Ю.А. Гриневича и А.Н. Алферова (1981), уровень комплемента и его компонентов методом гемолитической активности и методом реагентов (А.В. Машковой и соавт. 1965; и З.М. Михайлова, 1978);

T-лимфоциты (M.Iondaletall.1972), B-лимфоциты (V.Grieco,1975).

3. Иммуногенетические исследования в лаборатории иммуногенетических исследований, методом тканевого типирования по антигенам гистосовместимости (HLA)-A, B, D, R локусов.

4. Серологические и бактериологические исследования в лаборатории эпидемиологии, методом РПГА, методом «холодового обогащения» в коммерческих лабораториях ИФА А.М. Бонецкого.

5. Рентгенологическое исследование.

Для унифицированного сбора информации была разработана «стандартная карта обследования больного», пригодная для последующей обработки данных на компьютере. При составлении карты был применен метод «полного перечня признаков» (6). Карта включала 284 признаков 3 нозологических групп. Перечень симптомов включал количественную и качественную градацию. Принципиальной особенностью карты было представление в ней информации в квантовой форме: для этого качественные и количественные показатели были разделены на интервалы по степени

выраженности. Формулировка признаков исключала возможность разночтений.

***Методика оценки качества жизни детей с хроническими воспалительными заболеваниями суставов.*** В настоящее время среди общих опросников, широко применяющихся как в педиатрии в целом, так и в педиатрической ревматологии, обладающих высокими психометрическими качествами и удовлетворяющих международными требованиями к инструментам оценки КЖ, можно выделить Medical Outcomes Study-Short Form (MOS SF-36) SF-36 опросник является самым распространенным и апробированным в мировой практике оценки качества жизни. Данный опросник позволяет изучить уровень психологического благополучия при разных типах отношения к болезни.

В основу конструкции шкал и суммарных измерений общего опросника здоровья SF-36 положена модель, имеющая 3 уровня: пункты (вопросы), 8 шкал, каждая из которых содержит от 2-х до 10-ти пунктов и 2 суммарных измерения, которые объединяют вместе шкалы. Немаловажным является то, что опросник SF-36 подходит для самостоятельного заполнения детьми, что позволяет использовать его в практике врача-педиатра. Опросник SF-36 может быть использован для оценки качества жизни как в сравниваемых популяционных группах, так и у пациентов с различными хроническими заболеваниями [122].

Чувствительность и надежность опросника, а также возможность использования у детей всех возрастных групп.

Вопросы опросника доступны к пониманию у детей младшей возрастной категории. У детей младше 12 лет предлагается к применению адаптированный вариант опросника, некоторые вопросы которого упрощены без изменения первоначальной идеологии.

Опросник SF 36 состоит из 36 вопросов и позволяет оценить физический (PF, RP, BP, GH) и психологический (VT, SF, RE, MH) суммарные компоненты КЖ. Физический компонент здоровья представлен

показателями: Physical Functioning (PF) – степень, в которой физическое состояние ограничивает выполнение нагрузок, Role Physical Functioning (RP) – влияние физического состояния на повседневную деятельность, Bodily pain (BP) – отражает интенсивность болевого синдрома, General Health (GH) – оценка больным общего состояния своего здоровья. Психологический компонент здоровья представлен шкалами: Vitality (VT), отображает степень ощущения больным полноты сил и энергии; Social Functioning (SF) – социальная активность в зависимости от эмоционального либо физического состояния; Role Emotional (RE) – влияние эмоционального состояния на выполнение повседневной деятельности; Mental Health (MH) – общее психоэмоциональное настроение больного.

Исследуя КЖ у детей младше 11 лет, нами учитывалась целесообразность получения мнения как самих детей (selfreport), так и их родителей (proxureport). Таким образом, все больные анкетировались при личном общении под контролем специалиста, при этом у детей младшей возрастной группы учитывались оценка КЖ самими детьми и их родителями.

Оценка влияния характеристик течения хронических ревматологических болезней и программ терапии на качество жизни и на его отдельные аспекты у детей проводилась по показателям – общего состояния здоровья (GH), способности к физическим нагрузкам (PF) - влияния физического состояния на ролевое функционирование, выраженности болевого синдрома (BP), энергичность, физическая активность (VT), социальная активность (SF), роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности (RE), психического состояния (MH), суммарному показателю здоровья (PH<sub>s</sub>), суммарному психологическому показателю здоровья (MH<sub>s</sub>).

*Для исследования отношения к болезни применялась экспериментально-психологическая методика «Тип отношения к болезни» Санкт-Петербургского Психоневрологического НИИ им. В.М. Бехтерева [69] на основе клинико-психологической типологии отношения к*

болезни [69].

Использовалась следующая классификация типов отношения к болезни (Психологическая диагностика отношения к болезни. Пособие для врачей. СПб НИПНИ им. Бехтерева, Санкт-Петербург, 2005 г) [69].

#### **Классификация типов отношения к болезни**

**Гармоничный (Г)** (реалистичный, взвешенный). Оценка своего состояния без склонности преувеличивать его тяжесть, но и без недооценки тяжести болезни. Стремление во всем активно содействовать успеху лечения. Стремление облегчить близким тяготы ухода за собой. В случае понимания неблагоприятного прогноза заболевания – переключение интересов на те области жизни, которые останутся доступными больному, сосредоточение внимания на своих делах, заботе о близких.

**Эргопатический (Р)** (стенический). «Уход от болезни в работу». Характерно сверхответственное, подчас одержимое, стеническое отношение к работе, которое в ряде случаев выражено еще в большей степени, чем до болезни. Избирательное отношение к обследованию и лечению, обусловленное, прежде всего стремлением, несмотря на тяжесть заболевания, продолжать работу. Стремление во что бы то ни стало сохранить профессиональный статус и возможность продолжения активной трудовой деятельности в прежнем качестве.

**Анозогнозический (З)** (эйфорический). Активнее отбрасывание мысли о болезни, о возможных ее последствиях, вплоть до отрицания очевидного. При признании болезни – отбрасывание мыслей о возможных ее последствиях. Отчетливые тенденции рассматривать симптомы болезни как проявления «несерьезных» заболеваний или случайных колебаний самочувствия. В связи с этим нередко характерны отказ от врачебного обследования и лечения, желание «разобраться самому» и «обойтись своими средствами», надежда на то, что «само все обойдется». При эйфорическом варианте этого типа – необоснованно повышенное настроение, пренебрежительное, легкомысленное отношение к болезни и лечению.

Желание продолжать получать от жизни все, что и ранее, несмотря на болезнь. Легкость нарушений режима и врачебных рекомендаций, пагубно сказывающихся на течении болезни.

**Тревожный (Т)** (тревожно-депрессивный и обсессивно-фобический). Непрерывное беспокойство и мнительность в отношении неблагоприятного течения болезни, возможных осложнений неэффективности и даже опасности лечения. Поиск новых способов лечения, жажда дополнительной информации о болезни и методах лечения, поиск «авторитетов», частая смена лечащего врача. В отличие от ипохондрического типа отношения к болезни, в большей степени выражен интерес к объективным данным (результаты анализов, заключения специалистов), нежели к субъективным ощущениям. Поэтому – предпочтение слушать о проявлениях заболевания у других, а не предъявлять без конца свои жалобы. Настроение тревожное. Как следствие тревоги – угнетенность настроения и психической активности. При обсессивно-фобическом варианте этого типа – тревожная мнительность, которая, прежде всего, касается опасений не реальных, а маловероятных осложнений болезни, неудач лечения, а также возможных (но малообоснованных) неудач в жизни; работе, взаимоотношениях с близкими в связи с болезнью. Воображаемые опасности волнуют более чем реальные. Защитой от тревоги становятся приметы и ритуалы.

**Ипохондрический (И).** Чрезмерное сосредоточение на субъективных болезненных и иных неприятных ощущениях. Стремление постоянно рассказывать о них врачам, медперсоналу и окружающим. Преувеличение действительных и выискивание несуществующих болезней и страданий. Преувеличение неприятных ощущений в связи с побочными действиями лекарств и диагностических процедур. Сочетание желания лечиться и неверия в успех, постоянных требований тщательного обследования у авторитетных специалистов и боязни вреда и болезненности процедур.

**Неврастенический (Н).** Поведение по типу «раздражительной слабости». Вспышки раздражения, особенно при болях, при неприятных

ощущениях, при неудачах лечения. Раздражение нередко изливается на первого попавшегося и завершается раскаянием и угрызениями совести. Неумение и нежелание терпеть болевые ощущения. Нетерпеливость в обследовании и лечении, неспособность терпеливо ждать облегчения. В последующем – критическое отношение к своим поступкам и необдуманном словам, просьбы о прощении.

**Меланхолический (М)** (витально-тоскливый). Сверхтрудолюбивость болезнью, неверие в выздоровление, в возможное улучшение, в эффект лечения. Активные депрессивные высказывания вплоть до суицидных мыслей. Пессимистический взгляд на все вокруг. Сомнение в успехе лечения даже при благоприятных объективных данных и удовлетворительном самочувствии.

**Апатический (А)**. Полное безразличие к своей судьбе, к исходу болезни, к результатам лечения. Пассивное подчинение процедурам и лечению при настойчивом побуждении со стороны. Утрата интереса к жизни, ко всему, что ранее волновало. Вялость и апатия в поведении, деятельности и межличностных отношениях.

**Сенситивный (С)**. Чрезмерная ранимость, уязвимость, озабоченность возможными неблагоприятными впечатлениями, которые могут произвести на окружающих сведения о болезни. Опасения, что окружающие станут жалеть, считать неполноценным, пренебрежительно или с опаской относиться, распускать сплетни и неблагоприятные слухи о причине, и природа болезни и даже избегать общения с больным. Боязнь стать обузой для близких из-за болезни и неблагоприятного отношения с их стороны, в связи с этим. Колебания настроения, связанные, главным образом, с межличностными контактами.

**Эгоцентрический (Э)** (истероидный). «Принятие» болезни и поиски выгод в связи с болезнью. Выставление напоказ близким и окружающим своих страданий и переживаний с целью вызвать сочувствие и полностью завладеть их вниманием. Требование исключительной заботы о себе в ущерб

другим делам и заботам, полное невнимание к близким. Разговоры окружающих быстро переводятся «на себя». Другие люди, также требующие внимания и заботы, рассматриваются как «конкуренты», отношение к ним – неприязненное. Постоянное желание показать другим свою исключительность в отношении болезни, непохожесть на других. Эмоциональная нестабильность и непрогнозируемость.

**Паранойяльный (П).** Уверенность, что болезнь – результат внешних причин, чьего-то злого умысла. Крайняя подозрительность и настороженность к разговорам о себе, к лекарствам и процедурам. Стремление приписывать возможные осложнения или побочные действия лекарств халатности или злему умыслу врачей и персонала. Обвинения и требования наказаний в связи с этим.

**Дисфорический (Д) (агрессивный).** Доминирует гневливо-мрачное, озлобленное настроение, постоянный угрюмый и недовольный вид. Зависть и ненависть к здоровым, включая родных и близких. Вспышки озлобленности со склонностью винить в своей болезни других. Требование особого внимания к себе и подозрительность к процедурам и лечению. Агрессивное, подчас деспотическое отношение к близким, требование во всем угождать.

***Статистический анализ результатов проведенных исследований*** проводился методом неоднородной последовательной процедуры распознавания болезни, методом вариационной статистики с использованием критериев Стьюдента, критерия согласия ( $\chi^2$ ) Пирсона.

Прогнозирование клинического течения и неблагоприятных исходов болезней суставов у детей проводилось по оценке вероятности исхода на основании набора клинических характеристик. В качестве характеристик течения болезни использовался показатель – частоты.

Точкой отсчета при прогнозировании течения у всех больных с различными заболеваниями суставов явилось появление первых признаков артрита (начальная фаза болезни). Исходная когорта формировалась из той же группы пациентов, клиническое течение заболевания которых

прослежено в течении 3- 5 лет. После выписки из клиники больные вызывались для повторного осмотра. Средний срок наблюдения составил  $2,8 \pm 3,7$  года. При формировании выборки исключались пациенты с сопутствующими заболеваниями для избежания систематической ошибки.

Прогноз оценивался по следующим показателям: эффективность лечения, ремиссия, рецидив, степень функциональных нарушений, стадия анатомической деструкции, инвалидизация, качество жизни.

Статистический анализ проводился с помощью оригинальной программы многофакторной математической статистики. После сравнения групп по каждому признаку в отдельности программа оценивает его информативность и (прогностический коэффициент) ПК, формирует список информативных признаков (и градаций признаков), и вычисляет ПК для табличного прогнозирования исхода.

Для оценки медико-экономической эффективности альтернативных лечебных программ изучались показатели уровня качества жизни и показатели издержек.

Лечебная программа (ЛП) включает в себя взаимосвязанные элементы – команду медицинского персонала, набор медикаментозных, аппаратных, диагностических и лечебных средств, инструментария, материалов и других средств воздействия на организм человека, позволяющих в результате лечения увеличить продолжительность и повысить качество предстоящей жизни пациента.

Для оценки медико-экономической эффективности альтернативных ЛП изучались следующие показатели – показатели уровня качества жизни и показатели издержек, присущих той или иной ЛП.

Величины издержек, обусловленных использованием ЛП, подразделялись на целевые и компенсационные. Целевыми считались издержки, обусловленные применением воздействий, направленных непосредственно на профилактику и излечение конкретного заболевания. Компенсационными - издержки, связанные с необходимостью

компенсировать возможные отрицательные последствия применения данного варианта ЛС (осложнения, побочные эффекты). В состав издержек были включены следующие элементы – оплата труда медицинского персонала, стоимость комплекса лекарственных препаратов, издержки, связанные с проведением лабораторных исследований, амортизационные отчисления от стоимости специализированного диагностического и лечебного оборудования, а также стоимости специализированных помещений. В случаях стационарного лечения в состав издержек включаются затраты на питание пациента.

Подсчитаны общие издержки (прямые затраты) связанных с использованием альтернативных лечебных программ при ЮРА (ЮХА). Мы предприняли попытку изучить клинические и экономические преимущества комплекса средств медицинского воздействия на продолжительность и качество жизни детей больных ЮРА.

Для выбора предпочтительного варианта лечебной программы нами использовался метод построения экономико-математической модели целочисленного программирования. Целью, которой явилось определить стратегию лечения обеспечивающей максимум превышения степени приращения качества жизни, над степенью приращения необходимых для этого издержек.

Оценивая качество жизни до и после лечения, подсчитав величину прямых затрат при использовании различных схем и стратегий базисной терапии, в обследуемых группах больных, была определена их медико-экономическая эффективность по формуле [36].

Отношение приращение качества жизни ЛП1 и ЛП2

$$\text{МЭЭ ЛП 1/ЛП 2} = \frac{\text{Отношение приращение качества жизни ЛП1 и ЛП2}}{\text{Отношение удельных прямых затрат ЛП1 и ЛП2}}$$

МЭЭ – медико-экономическая эффективность

ЛП– лечебная программ

При подсчете прямых затрат использовались нормативные документы, например, «Прейскурант цен на медицинские услуги», «Обзор цен на лекарственные препараты в Кыргызской Республике», предоставленный Информационным центром по лекарственным средствам, Департаментом лекарственного обеспечения и медицинской техники при Министерстве здравоохранения КР.

Оценивались прямые затраты, складывающиеся из бюджетных и внебюджетных средств и непрямые (косвенные) затраты. Прямые затраты суммируют государственные расходы на медикаменты, цену койко-дня, заработную плату медицинского персонала, стоимость консультаций, лабораторных и инструментальных исследований, ортопедических приспособлений и операций, а также расходы, связанные с болезнью, которые несут сами больные и их семьи. В прямые расходы включены средства на диагностику и лечение осложнений.

Для определения достоверности различия показателей проведен расчет критерия  $\chi^2$ . Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи пакетов прикладных программ (Microsoft Windows EXCEL 5,0, SPSS 12,0, Epi Info 2000). Формирование базы данных, их обработка выполнены с использованием современных информационных технологий на IBM PC Pentium – 500. Достоверность различий оценивали по критерию Стьюдента:  $p < 0,05$  (95,0%)  $\$ p < 0,01$  (99,0%)  $\$ p < 0,001$  (99,9%).

## Глава 3. Результаты собственных исследований.

### 3.1. Распространённость и медико-социальные последствия хронических артритов у детей в КР (по обращаемости в лечебно-профилактические учреждения Кыргызской республики)

Количество зарегистрированных детей с болезнями костно-мышечной системы и соединительной ткани за последние 25 лет по официальным данным имеют стойкую тенденцию к повышению (рис. 3.1.).

К 2020 году наметилась тенденция снижения регистрация этой группы заболеваний среди детей (общее количество зарегистрированных больных ревматологического профиля снизилось с 10259 в 2011 году до 3862 в 2020 году. Такая же тенденция наметилась и в регистрации новых случаев БКМС (заболеваемость) с 8579 до 2615 случаев.



Рис. 3.1. Динамика статистических показателей распространенности и заболеваемости БКМС у детей в КР (РМИЦ МЗ КР) (абс.).

В 2020 году количество зарегистрированных детей с БКМС на 100 000 населения также снизилось с 762,0 до 120,5 на 100 000 населения (рис. 3.2.).



Рис. 3.2. Динамика роста распространенности БКМС у детей в КР на 100 000 населения (РМИЦ МЗ КР).

Динамика роста распространенности (болезненности) БКМС на 100 000 населения за последние 25 лет составила +36,98% (с 378,6 до 520,0), заболеваемости увеличилась с 167,7 до 278,9 на 100 000 (+66,58%) (рис. 3.2) (рис. 3.3.).

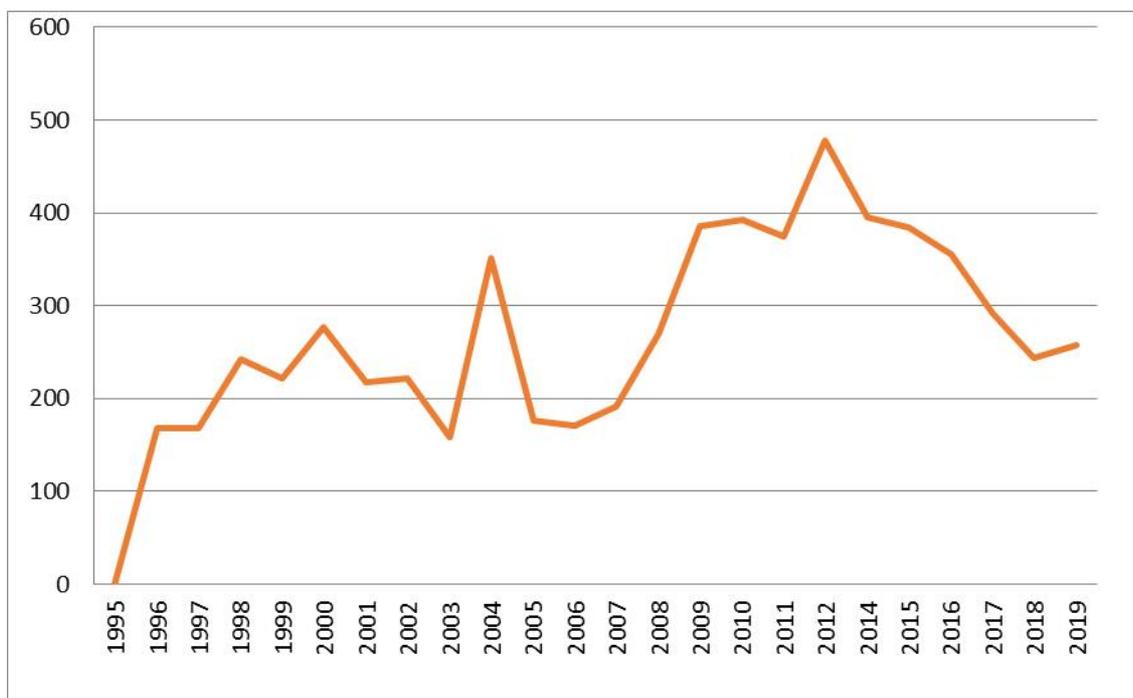


Рис. 3.3. Динамика статистических показателей заболеваемости БКМС у детей в КР на 100 000 населения (РМИЦ МЗ КР).

Динамика роста заболеваемости БКМС на 100 000 населения за последние 25 лет составила увеличилась в среднем с 167,7 до 278,9 на 100 000 в 2019 году (+66,58%) (рис. 3.3).

Удельный вес детей инвалидов в связи с БКМС на 10 000 населения в 2000 года имел тенденцию к росту (на 75,0%).

За последние 20 лет отмечается рост числа детей инвалидов в связи с ревматологическими болезнями с 59 в 2001 года до 131 в 2020 году (динамика роста составила + 122,0%). Прогнозируется дальнейший рост первичной детской инвалидности (рис. 3.4).

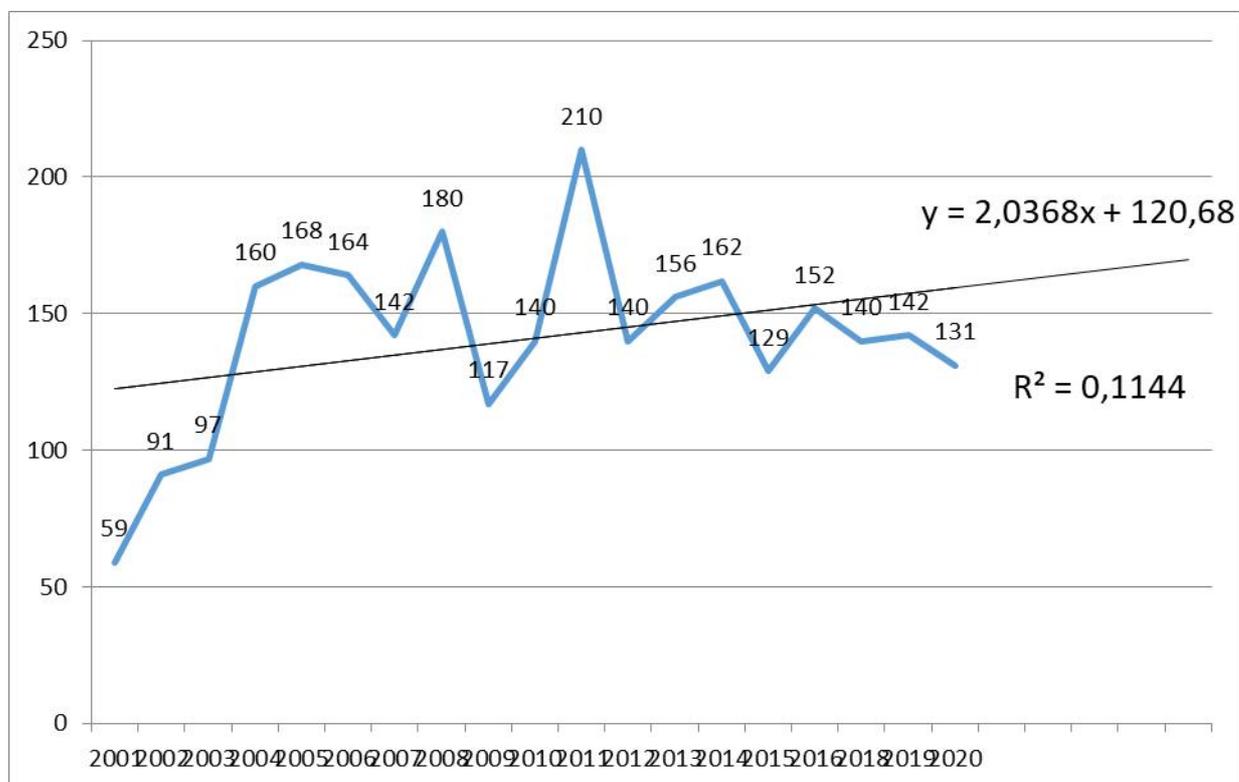


Рис. 3.4. Прогнозирование динамики первичной детской инвалидности в связи с ревматологическими заболеваниями.



Рис. 3.5. Динамика регистрации ЮХА в КР на 100 000 населения (РМИЦ МЗ КР).

За последние 25 лет отмечается 2 волны роста заболеваемости и распространенности ЮХА в 1999 году (с 8,3 в 1996 году до 19,5 в 1999 году, и с 28,9 до 44,9 на 100 000 соответственно) и в 2018 году (с 4,0 до 19,3 и с 11,1 до 39,1 на 100 000 населения) (рис. 3.5).

С 2000 года отмечалась тенденция снижения регистрации новых случаев ЮХА с 211 в 1995 году до 180 в 2000 году (динамика снижения составила -14,69%), и на 100 000 населения (-26,2%). С 2000 года динамика снижения числа регистрации новых случаев ЮХА составила – 46,3%, и на 100 000 -59,5%.

К 2020 году количество детей инвалидов на 10 000 населения выросло с 95,4 до 107,7, с ЮХА осталось стабильным (5,1-5,2 на 10 000 населения,) (рис. 3.6).

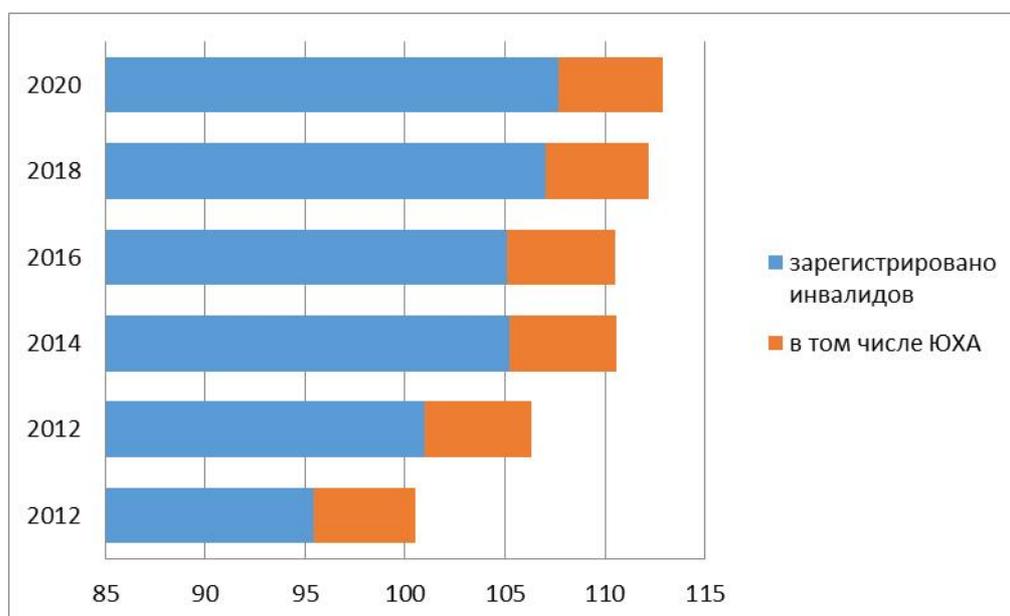


Рис. 3.6. Динамика общего числа детей инвалидов, в том числе в связи с ЮХА (на 10 000 населения).

Таким образом, на фоне волнообразного роста болезненности и заболеваемости БКМС у детей в последние 25 лет (с 167,7 до 278,9 на 100 000 в 2019 году (+66,58%)) отмечается две волны роста заболеваемости и распространенности ЮРА в 1999 году (с 8,3 в 1996 году до 19,5 в 1999 году, и с 28,9 до 44,9 на 100 000 соответственно) и в 2018 году (с 4,0 до 19,3 и с 11,1 до 39,1 на 100 000 соответственно). Данная тенденция отразилась и на росте числе детей инвалидов в связи с БКМС (+122, 0%).

В исследовании была предпринята попытка оценить затратную стоимость хронических ревматических болезней в детском возрасте.

Из числа финансируемых расходов наибольший процент средств (30,24%) расходуется на оплату труда медицинских работников стационара, коммунальные услуги за период пребывания в стационаре (22,16%) (табл. 3.1). На питание и расход медикаментов в стационаре расходуется в 2 раза меньше средств. Не финансировались в 2019 году расходы на медикаменты (93,12%).

Не финансируемые расходы составили большую часть расходов, связанных с медицинским обеспечением ребенка с ЮХА (67,8%) (табл. 3.2)

Таблица 3.1 - Величина годовой стоимости (прямые затраты) ребенка больного ревматоидным артритом в 2019 году (сом)

Прямые затраты	Финансируемые сом/%		Не финансируемые (семейные расходы) сом/%		Всего
	сом	%	сом	%	
1. Расходы на медикаменты	1353,9	10,23%	26153,67	93,12%	27507,57
2. Расходы на физиотерапию и санаторно-курортное лечение	306,4	2,31%	115,0	0,4%	421,4
3. Лабораторные исследования	262,2	1,98%	1560,8	5,5%	4823,0
4. Инструментальные и функциональные исследования	939,5	7,1%	-		939,5
5. Ортопедические приспособления и манипуляции	-		275,4	0,98%	275,4
6. Консультации	720,5	5,44%	-		720,5
7. Заработная плата мед. работников	4000,92	30,24%	-		4000,92
8. Питание больного в стационаре	2167,2	16,38%	-		2167,2
9. Коммунальные услуги	2931,6	22,16%	-		2931,6
10. Транспортные и прочие расходы	544,32	4,11%	-		544,32
<b>Всего</b>	<b>13226,54</b>	<b>(100,0%)</b>	<b>28084,87</b>	<b>(100,0)</b>	<b>41311,41</b>

Таблица 3.2 - Средняя годовая стоимость лечения больного ребенка ЮХА в 2019 году

	Финансируемые		Не финансируемые		На одного больного
	сом	%	сом	%	
ЮХА	13226,54	32,01	28084,87	67,8	41311,41

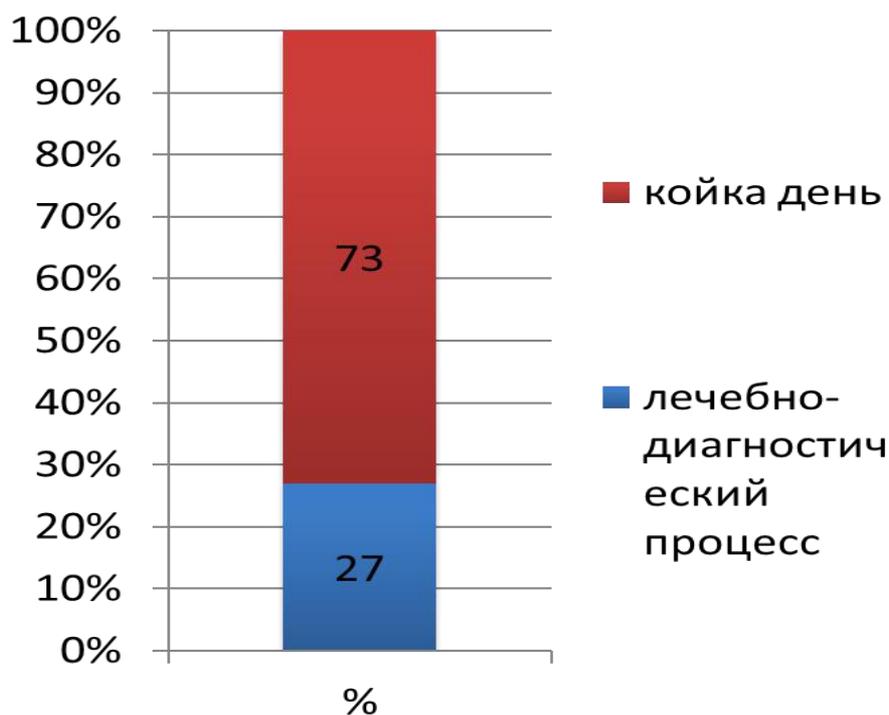


Рисунок 3.7. Затратная стоимость ребенка с хроническим воспалительным заболеванием суставов в 2021 году

Таким образом, большая часть расходов связаны с госпитальным уровнем оказания медицинской помощи.

*Заключение.* Хронические артриты у детей в КР являются не только медицинской и социальной проблемой, связанной с трудовыми потерями общества, но и значительной экономической проблемой для страны и семьи, имеющей больного ребенка.

С 1995 до 2016 годов отмечен рост регистрации детей с БКМС и в том числе ЮРА. К 2020 году наметилась тенденция снижения регистрации этой группы заболеваний, в том числе и впервые выявленных случаев. При этом параллельно наметился рост числа детей инвалидов в связи с РБ. В структуре детской инвалидности БКМС занимают одно из лидирующих мест.

Бремя экономических расходов, связанных с лечением и реабилитацией этой категории детей, связаны с длительностью пребывания больного ребенка в стационаре (72,94%).

## 3.2. Клинические проявления и закономерности прогрессирования ювенильных артритов у детей

### *Закономерности прогрессирования ювенильных артритов*

Прогнозирование формирования хронического суставного синдрома в ранней фазе болезни при раннем недифференцированном артрите у детей.

По рекомендациям EULAR (2017) ранняя стадия или недифференцированный артрит (НДА) характеризуется артралгиями в сочетании в сочетании с обнаружением РФ и субклиническим синовитом по данным УЗИ и МРТ в первые 4 недели болезни. Нами обследованы в стадии раннего недифференцированного артрита 30 детей с признаками дальнейшего прогрессирования и 30 детей без признаков прогрессирования болезни (полное выздоровление).

Клинический алгоритм, позволяющий выделить пациентов в впервые 4 недели болезни, у которых прогнозируется риск развития ЮРА представлен в табл. 3.3.

Таблица 3.3 - Прогнозирование формирования ЮРА при наличии субклинических признаков раннего или недифференцированного артрита в преклинической стадии (первые 4 недели болезни)

	Чувствительность Se	Специфичность Sp	ПК = $100 \log \frac{Se}{Sp}$
Неспецифические ощущения боли в костно-мышечной и сухожильно-связочных зонах	10,5	15,5	-16,9
Боли в суставах	78,5	28,5	44,0
Боль и припухлость суставов	45,0	35,0	17,02
Скованность по утрам до 60 мин	58,0	54,7	16,0
Скованность по утрам более 60 мин	67,0	15,4	63,85
Наличие наследственной	25,5	35,4	-14,2

отягощенности			
РФ+ ЦЦП	18,5	12,5	9,93
отягощенность по системе HLA и DR	38,5	24,5	3,10
УПМ в кишечнике	24,2	38,5	-20,16
Очаг инфекции (парадонтоз) в полости рта и носоглотке	5,5	8,2	-17,3
Субклинический синовит (УЗИ, МРТ)	62,5	28,9	33,49

При анализе клинической информативности и прогностической значимости основных клинических признаков преклинической стадии (первые 4 недели болезни) ЮИА были выделены признаки, прогнозирующие риск хронизации суставного синдрома с ранней стадии болезни.

Прогностически неблагоприятными признаками риска прогрессирования процесса при раннем артрите в порядке убывания представлены в табл. 3.4. Высокую ранговую значимость в плане прогрессирования процесса в первые 4 недели болезни имеют утренняя скованность (ПК=63,85), артралгии (ПК=44,0) и субклинический синовит (ПК=33,49).

Таблица 3.4 - Ранговая значимость признаков раннего артрита с высоким риском прогрессирования процесса

№	Наименование признака	ПК	Градация
1	Утренняя скованность более 60 минут	63,85	Основные
2	Артралгии	44,0	
3	Субклинический синовит (УЗИ)	33,49	
4	Боль и припухлость сустава	17,02	Дополнительные признаки
5	Скованность до 60 минут	16,0	

6	РФ+ ЦП +	9,93	Малые признаки
7	Предрасположенность по системе HLA	3,1	

Таблица 3.5 - Разработка порогов отбора признаков прогрессирования суставного синдрома при раннем недифференцированном артрите (4 недели болезни)

Порог достоверного синдрома	Трансформация в ЮРА (ЮХА) Всего больных N1=30		Отсутствие прогрессирования Всего больных N2=30		Индекс различия P1 ----- P2
	Число больных превышающих порог (n1)	Вероятность превышения порога n1 100 P=-----% N1	Число больных превышающих порог (n2)	Вероятность превышения порога n 2 100 P=-----% N2	
12,3	6	7,8	3	0,5	13,9
11,6	9	11,3	3	0,5	20,1
10,5	6	16,4	6	1,12	14,6
10	5	18,7	8	1,49	12,5
9,5	4	20,7	10	1,86	11,1
<b>Пороговый интервал вероятного синдрома с меняющимся нижним порогом</b>					
8,3-12,3	8	24,6	5	2,43	10
8,3-11,5	6	21,1	6	2,43	8,6
7,6-11,5	6	21,1	5	3,42	6,2
7,2-11,5	5	27,7	6	4,62	6,0
6,0-11,5	5	37,5	8	6,06	6,2

Из табл. 3.5 следует, что при пороге достоверного развития ЮРА или ЮХА – 12,3 бит индекс различия или показатель соответствия порога реальности равен 13,9. При снижении этого порога до 11,6 бит показатель соответствия увеличивается до 20,1. Дальнейшее снижение порога вновь

ведет к уменьшению индекса различия. Поэтому в окончательном варианте принят порог равный 11,6 бит.

Высокий риск развития ЮРА и ЮХА у детей в ранней стадии недифференцированного артрита отмечен при наличии порогового интервала 11,6 бит:

- 3 основных признака или
- 2 основных в сочетании с 1 дополнительным и 1 малым признаками.

Умеренный риск формирования ЮРА и ЮХА отмечен при наличии порогового интервала 11,5-8,3 бит:

- 2 основных признаков или
- 1 основного в сочетании с 2 дополнительными и 2 малыми признаками или
- 1 основного в сочетании с 1 дополнительным и 1 малым признаками.

*В ранней фазе ЮРА (от 5 недель до 6 месяцев от начала болезни)* прогностически неблагоприятен женский пол и ранний возраст, подострое начало симптомов артрита с симметричным поражением суставов верхних и реже нижних конечностей с преимущественным вовлечением в процесс лучезапястных, мелких суставов кистей, реже крупных суставов нижних конечностей с возможной асимметрией поражения коленных суставов. Поражение тазобедренных суставов является симптомом исключения дебюта ЮРА (суставной формы).

Рентгенологически неблагоприятны структурные изменения (остеопороз, завуалированность и расширение суставной щели, уплотнение мягких тканей). В этот период болезни значимо увеличение кубитальных лимфатических узлов 1 степени, увеличение печени (до 2 см) и (или) селезенки (до 1 см), утренняя скованность более 30 минут и до 12 часов дня.

Показатели гуморальной, иммунологической и местной цитологической активности имели выраженное прогностическое значение:

серопозитивность по РФ, высокий ЦИК, характерные иммунопатологические сдвиги (подавление супрессорной активности Т-лимфоцитов), высокая местная цитологическая активность по составу синовиальной жидкости (табл. 3.6).

Таблица 3.6 - Критерии прогнозирования прогрессирования процесса при суставной форме ЮРА

Ранняя фаза болезни (до 6 месяцев)	Se чувствительность	Sp специфичность	ПК = $100 \log \text{Se/Sp}$
1. Пол -женский	75,0	54,0	14,26
2. Возраст к началу - 1-3 года	32,1	89,4	44,48
3. Подострое начало	80,0	51,2	19,38
4. Поражение глаз (увеит)	3,6	98,5	143,7
5. Симметричное поражение лучезапястных суставов	9,8	85,4	94,02
6. Симметричное поражение межфаланговых суставов кистей	11,1	90,2	90,9
7. Симметричное поражение голеностопных суставов	21,0	85,2	60,82
8. Асимметричное поражение коленных суставов	64,6	51,7	9,53
9. Отсутствие поражений тазобедренных суставов	98,2	7,3	112,8
10. Генерализация суставного синдрома	30,0	83,5	44,4
11. Утренняя скованность 30 мин и более (до 12 часов дня)	22,6	24,4	3,32
12. Увеличение лимфатических узлов преимущественно кубитальных I степени	45,2	85,3	27,58
13. Увеличение печени и селезенки (не значительное до 2 и 1 см, соответственно)	10,5	81,1	88,7
14. Нарушение функции суставов (I и II функциональные классы по Штейнброккеру)	80,3	92,1	5,95
15. Рентгенологическая стадия анатомической деструкции 1,2,1+2	10,0	94,3	97,45

16. Серопозитивность по РФ	19,4	85,8	64,5
17. Высокий ЦИК	85,4	32,5	41,95
18. Подавление супрессорной активности Т-лимфоцитов	78,2	50,2	19,25
19. Высокая местная цитологическая активность по составу синовиальной жидкости	85,5	38,2	34,9
20. Обнаружение одного из антигенов А24, А29, В1, В51, Вw4, Сw5, Сw9	3,3-13,3	100,0	87,6

Высокую ранговую значимость в прогнозировании прогрессирования суставной формы ЮРА имели признаки поражения глаз (ПК=143,7), исключение в раннем периоде поражения тазобедренных суставов (ПК=112,8), симметричное поражение лучезапястных и межфаланговых суставов верхних конечностей, появление рентгенологических признаков деструкции (ПК=97,4), серопозитивность по РФ и генетическая предрасположенности по HLA антигенам (табл. 3.7).

Таблица 3.7 - Ранговая значимость признаков прогрессирования суставной формы ЮРА

Наименование признака	ПК	Градация
Поражение глаз (увеит)	143,7	Основные признаки
Симметричное поражение лучезапястных суставов	94,02	
Симметричное поражение межфаланговых суставов кистей	90,9	
Отсутствие поражений тазобедренных суставов	112,8	
Увеличение печени и селезенки	88,7	
Рентгенологическая стадия анатомической деструкции 1,2,1+2	97,4	
Серопозитивность по РФ	64,5	
Обнаружение одного из антигенов А24, А29, В1, В51, Вw4, Сw5, Сw9	87,6	
Возраст к началу –1-3 года	44,48	
Генерализация суставного синдрома	44,4	
Высокий ЦИК	41,9	

		Малые признаки
Женский пол	14,26	
Подострое начало	19,2	
Асимметричное поражение коленных суставов	9,5	
Скованность	3,5	
лимфаденопатия	27,58	
НФ 1-2 ст	5,9	
Подавление супрессорной активности Т-лимфоцитов	19,25	
Высокая цитологическая активность синовиальной жидкости	34,9	

Таблица 3.8 – Пороги отбора признаков прогрессирующей суставной формы ЮРА

Порог достоверного синдрома	Прогрессирование ЮРА (ЮХА) n=236		Отсутствие прогрессирования n=69		Индекс различия P1 ----- P2
	Число больных превышающих порог (n1)	Вероятность превышения порога n1 100 P=-----% N1	Число больных превышающих порог (n2)	Вероятность превышения порога n2 100 P=-----% N2	
143,7	20	13,9	16	11,3	1,2
112,8	29	25,7	13	11,5	2,23
97,4	42	43,12	13	13,3	3,24
94,02	48	51,05	8	8,5	6,0
90,9	53	58,3	6	6,6	8,83
Пороговый интервал вероятного синдрома с меняющимся нижним порогом					
88,7-60,8	18	20,2	4	4,5	4,48
64,5-44,4	12	18,6	3	4,6	4,04
41,9-34,9	6	14,3	2	4,88	2,97
27,5-19,35	4	14,5	3	10,9	1,33
114,26-9,53	4	3,5	1	0,87	4,02

Из табл. 3.8 следует, что при пороге прогрессирования суставной формы ЮРА или ЮХА – 8,83 бит индекс различия или показатель соответствия порога реальности равен 90,9. При снижении этого порога до 20,2 бит показатель соответствия увеличивается до 4,48. Дальнейшее снижение порога вновь ведет к уменьшению индекса различия. Поэтому в окончательном варианте принят порог равный 90,9 бит.

Таблица 3.9 - Критерии неблагоприятного прогноза суставно-висцеральной формы ЮРА

Начальная фаза болезни (до 6 месяцев)	Se	Sp	ПК = 100 log Se/Sp
1. Возраст 3-5 лет	35,7	83,8	37,05
2. Острое начало	96,5	72,4	12,47
3. Сыпь	59,1	82,18	170,1
4. Лихорадка	81,7	89,8	14,31
5. Тяжелое состояние	40,9	100,0	38,82
6. увеличение периферических лимфатических узлов (2 степени)	96,5	71,05	13,29
7. Увеличение печени и селезенки	98,2	92,9	2,4
8. Утренняя скованность до 12 часов и дольше	98,3	83,6	7,03
9. Генерализация суставного синдрома через 3 месяца и больше	59,1	47,9	9,12
10. Гиперемия кожи над пораженными суставами	38,3	77,32	30,5
11. Функциональные нарушения 2,3,4 классов	56,6	34,2	5,47
12. Полиартрит	60,0	86,4	15,83
13. Поражение хрящевых суставов	16,5	95,2	76,11
14. Симметричное поражение лучезапястных суставов	44,3	94,5	32,9
15. Симметричное поражение локтевых суставов	20,0	99,1	69,5
16. Симметричное поражение межфаланговых суставов кистей	17,4	94,5	73,48
17. Симметричное поражение голеностопных суставов	41,7	90,2	33,5
18. Симметричное поражение коленных суставов	66,1	83,6	10,2
19. Симметричное поражение тазобедренных суставов	10,4	98,9	97,81
20. Рентгенологическая стадия анатомической деструкции	82,6	30,6	43,12
21. Серопозитивность по РФ	99,5	85,8	6,43
22. Высокий ЦИК	85,4	32,5	41,95

23. Подавление супрессорной активности Т-лимфоцитов	78,2	50,2	19,25
24. Высокая местная цитологическая активность по составу синовиальной жидкости	85,5	38,2	35,19
25. Обнаружение одного из антигенов А24, А29, В1, В51, Вw4, Сw5, Сw9	3,3-13,3	100,0	87,6

Предложенный вариант алгоритма прогнозирования неблагоприятных исходов суставно-висцеральной формы включил в себя 25 признаков (табл.3.9).

Выявленные критерии диагностики отражали высокую значимость системных признаков, особенностей суставного синдрома и проявлений высокой активности процесса (общей и местной).

Системность поражений проявлялась симптомами интоксикации, реакцией органов ретикулоэндотелиальной системы (увеличение печени и селезенки), утренней скованностью до 12 часов. Особенности суставного синдрома (симметричность поражения крупных и мелких суставов верхних и нижних конечностей, с выраженными функциональными нарушениями (2, 3, 4 классы), вовлечение в процесс хрящевых суставов, обоих коленных, голеностопных, тазобедренных суставов, генерализация суставного синдрома через 3 месяца и более) уступали в диагностической ценности признакам системности поражений. В раннюю фазу суставно-висцеральной формы ЮРА особенности суставного синдрома и системные признаки были более многочисленны, чем при суставной форме.

Прогностическое благоприятное течение наблюдается при длительности заболевания более 3 лет, стойкой и ранней генерализации суставного синдрома, прогрессировании функциональных нарушений и рентгенологических стадий до анатомической деструкции (3, 4 степени).

Лабораторные признаки гуморальной и местной цитологической активности имели значение лишь при обнаружении основных клинических признаков.

Основными признаками, определяющими прогрессирование системной формы ЮРА, были стойкая сыпь (ПК=170,1). Симметричное

поражение тазобедренных, межфаланговых суставов кистей рук, локтевых суставов, лучезапястных суставов, поражение хрящевых суставов, предрасположенность по системе HLA (ПК=87,6) (табл. 3.10).

Таблица 3.10 - Ранговая значимость признаков прогрессирования системной формы ЮРА

Наименование признака	ПК	Градация
Сыпь	170,1	Основные признаки
Поражение хрящевых суставов	76,1	
Симметричное поражение локтевого сустава	69,5	
Симметричное поражение межфаланговых суставов кистей рук	73,48	
Симметричное поражение тазобедренных суставов	97,81	
Обнаружение одного из антигенов A24, A29, B1, B51, Bw4, Cw5, Cw9	87,6	
Симметричное поражение лучезапястных суставов	37,9	Дополнительные признаки
Симметричное поражение голеностопных суставов	33,5	
Гиперемия кожи над пораженными суставами	30,5	
Тяжелое состояние	38,82	
Возраст 3-5 лет	37,05	
Рентгенологические признаки деструкции	43,12	
Высокий ЦИК	41,95	
Высокая цитологическая активность синовиальной жидкости	35,19	
Острое начало	13,47	Малые признаки
Лихорадка	14,31	
Лимфаденопатия	13,29	
Гепатоспленомегалия	2,4	
Скованность до 12 часов	7,03	
Нарушения функции суставов	5,47	
Полиартрит	15,83	

Симметричное поражение коленных суставов	10,2	
Серпозитивность	6,43	
Подавление супрессорной активности Т-лимфоцитов	19,25	

Таблица 3.11 - Эволюция различных форм ЮА от дебюта заболевания до стадии его исхода представлена

	Выздоровление	Прогрессирование
ЮРА суставная форма	22,6 (69)	77,37 (236)
ЮРА системная форма	17,3 (20)	82,6 (95)
ЮИА	5,7 (7)	94,2 (115)

В стадию исходов ювенильного артрита при сроке наблюдения от 3 до 5 лет и более были определены основные закономерности прогрессирования ЮА путём проведения корреляционного анализа клинико-лабораторных и рентгенологических признаков, выявления иммунологических изменений в стадии исходов заболевания, а также изучения эволюции различных форм ювенильного артрита на протяжении всего периода болезни.

При ЮИА общая направленность заболевания характеризовалась генерализацией и прогрессированием суставного синдрома с выраженными функциональными нарушениями, иммунопатологическими сдвигами и рентгенологическим прогрессированием патологического процесса.

Через 3-5 лет от начала ЮА наблюдалось усиление иммунодефицита Т- ( $6,85 \pm 0,2$ ), В- ( $54,8 \pm 2,32$ ) и О- клеток ( $13,1 \pm 0,52$ ) в сравнении с начальной фазой болезни и здоровыми детьми ( $P < 0,05$   $P < 0,001$   $P < 0,01$ ). В этот период болезни продолжалась тенденция к снижению ИРИ и хелперной активностью ( $20,5 \pm 3,3$ ) в сравнении со здоровыми ( $P < 0,05$  и  $P < 0,001$ , соответственно). В этот период болезни усиливался дефицит предшественников супрессорных клеток ( $2,4 \pm 0,9$ ) в сравнении со здоровыми детьми ( $P < 0,05$ ).

Через 3-5 лет от начала болезни выявлялись достоверно высокие показатели концентрации иммуноглобулинов в сыворотке крови, и синовиальной жидкости как в сравнении со здоровыми, так и в сравнении с начальной фазой болезни.

Таким образом, у больных ЮА выявлено снижение всех клеток лимфоидного ряда (Т-, В-лимфоцитов).

Анализ линейной корреляции Пирсона ( $r$ ) между индексом Ричи (ИР), отражающим степень выраженности болевого синдрома, определяемую по количеству болезненных суставов при пальпаторной оценке врачом в начальной фазе ЮИА и степенью функциональной недостаточности, рентгенологической стадией процесса по Штейнброккеру и уровнем РФ в сыворотке крови в стадию разгара болезни показал следующее (рис. 3.7).



Рис. 3.8. Оценка корреляционной зависимости признаков прогрессирования заболевания при ювенильных артритах.

При ЮА наблюдается прямая корреляционная зависимость рентгенологических изменений в суставах ( $r=0,47$ ) и степени функциональной недостаточности ( $r=0,34$ ) от показателей местной активности воспаления в суставах (ИР). Отмечается умеренная корреляционная связь индекса Ричи с генерализацией суставного синдрома

( $r=0,21$ ) и достаточно низкая зависимость ИР от уровня содержания РФ в сыворотке крови ( $r=0,17$ ).

При ювенильном идиопатическом артрите общая направленность заболевания характеризуется генерализацией и рентгенологическим прогрессированием суставного синдрома, которые определяют в ранней фазе болезни высокие (ИР=21,1+1,8) и стойкие (более 6 недель) показатели местной активности ( $r=0,34$ ) и иммунопатологические сдвиги ( $r=0,6$ ).

Многообразие и особенности клинических проявлений различных вариантов суставной и суставно-висцеральной форм ЮРА, определили необходимость выделения критериев прогнозирования хронизации процесса для каждой из форм на ранних этапах развития болезни.

#### *Заключение.*

Ранними признаками прогрессирования ювенильных идиопатических артритов являются: системный вариант дебюта болезни, аллергическая сыпь (ПК=28), поражение внутренних органов (ПК=25), полиартрит с вовлечением в процесс мелких суставов кистей, стоп, тазобедренных суставов (ПК=14), хрящевых сочленений (ПК=20), высокий и стойкий индекс Ричи (21,1+1,8 ПК=11), раннее уплотнение капсулы сустава (ПК=35), ранние функциональные нарушения IV степени (ПК=35), продолжительность периода высокой гуморальной активности более 4 недель (ПК=27), стойкое подавление клеточного и активация гуморального иммунитета (ПК=8), серопозитивность (ПК=11), обнаружение HLA A3, A24, F25, F29, B1, B7, B12, B14, B22, B27, B51, Cw5, Cw9 (ПК=16).

Выявленные различия в темпах прогрессирования и генерализации суставного синдрома, своеобразие патогенетических механизмов при различных клинических вариантах дебюта ЮИА обосновывают необходимость выделения клинико-патогенетических вариантов ювенильных артритов в различные фазы болезни, определяющих тактику лечения.

Высокую ранговую значимость определяющей риск прогрессирования процесса при раннем или недифференцированном артрите (артрит в первые

4 недели болезни) имеют утреннюю скованность (ПК=63,85), артралгии (ПК=44,0) и субклинический синовит (ПК=33,49).

Прогрессирование суставной формы ЮРА отмечено при поражении глаз (ПК=143,7), симметричном поражении лучезапястных и межфаланговых суставов верхних конечностей, рентгенологических признаках деструкции (ПК=97,4), серопозитивности по РФ и генетическая предрасположенности по HLA антигенам.

Основными признаками, определяющими прогрессирование системной формы ЮРА, были стойкая сыпь (ПК=170,1), симметричное поражение тазобедренных, межфаланговых суставов кистей рук, локтевых суставов, лучезапястных суставов, поражение хрящевых суставов, предрасположенность по системе HLA (ПК=87,6).

### **3.3. Качество жизни и типы психологического реагирования у детей с хроническими артритами**

Оценивать качество жизни детей с хроническими воспалительными заболеваниями суставов мы пытались решить в двух направлениях:

влияние болезни на качество жизни ребенка

влияние личности ребенка на отношение к болезни

Для исследования отношения к болезни применялась экспериментально-психологическая методика «Тип отношения к болезни».

Нами обследованы 120 детей в возрастном интервале от 1,5 до 16 лет с хроническими воспалительными заболеваниями суставов. В качестве контрольной группы были подобраны дети без хронической патологии.

При ЮРА в сравнении с контрольной группой отмечалось более низкое качество жизни, исключение составляет социальная активность ( $SF = 78.7 \pm 15,7$ ) и психическое здоровье ( $MN = 62,2 \pm 12,3$ ), снижение которых не имело достоверного значения ( $P = 0,27$  и  $P = 0,05$  соответственно) (табл. 3.12).

Таблица 3.12 – Показатели качества жизни у детей с хроническими

воспалительными заболеваниями суставов (SF - 36, баллы)

	ЮРА	ЮИА	Контрольная группа
PF	53,5±16,4	69,5±18,2	87,36 ±14,46
P 1	= 0,0007	=0,0037	
RP	65,0±34,8	65,5±22,2	71,05±32,34
P 1	0,007	0,07	
BP	44,6±21,4	61,8±21,8	89,82±16,2
P 1	<0,0001	0,004	
GH	61,7±19,0	68,7±14,7	88,17±19,53
P 1	0,0027	0,001	
VT	61,0±14,4	58,9±24,7	70,17±18,49
P 1	=0,001	=0,0054	
SF	78,7±15,7	64,4±20,3	81,14±17,37
P 1	=0,27	=0,002	
PE	68,3±29,8	63,3±23,8	79,64±38,18
P 1	0,0054	0,001	
MN	62,2±12,3	61,5±26,7	68,14±15,47
P 1	=0,05	0,005	
PHs	52,81±5,36	52,7±4,66	74,65±5,38
P 1	0,003	0,003	
MHs	39,9±0,22	42,05±0,01	55,8±8,69
P 1	0,005	0,006	

Качество жизни у детей у детей хроническими воспалительными заболеваниями суставов было снижено как общему состоянию здоровья, физической и функциональной активности.

Общее восприятие здоровья у всех больных хроническими воспалительными заболеваниями суставов не достигала средних значение группы контроля, что свидетельствует о влиянии хронических заболеваний на КЖ детей.

Субъективная оценка объема повседневной физической нагрузки (PF) у больных ЮРА (53,5±16,4) была достоверно ниже. В сравнении с другими хроническими заболеваниями суставов (P <0,05). Показатели шкалы боли (BP) у больных ЮРА (44,6±21,4) достоверно ниже в сравнении с другими формами хронических артритов, что отражает роль болевых ощущений у больных ЮРА с ограничением функциональной жизнедеятельности (P <0,001).

Показатель жизнеспособности (VT) и социальной активности (SF)

отмечался достоверно ниже у больных ЮИА ( $58,9 \pm 24,7$  и  $64,4 \pm 20,3$  соответственно) в сравнении с ЮРА, что подтверждает низкую эмоциональную активность в связи с ощущением безисходности. Это отражает и достоверно низкие показатели (RE), отражающий роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности у больных ЮИА ( $63,3 \pm 23,8$ ) и САП ( $61,7 \pm 21,7$ ).

Низкий показатель психологического здоровья (MN) как проявление психоэмоциональной негативной реакции на болевые ощущения у больных ЮРА ( $62,2 \pm 12,3$ ) объясняется реакцией детского организма на болевые ощущения и осознание необходимости устранения боли, что отражается более высоким уровнем социального функционирования (RE).

Суммарный показатель здоровья (PHs) в сравниваемых группах ХВЗС у детей не имел достоверных отличий ( $P > 0,05$ ). При этом суммарный показатель психологического здоровья (MHs) был достоверно ниже у больных ЮРА ( $39,9 \pm 0,22$ ), а уровень социального функционирования (SF) достоверно выше, в сравнении с другими формами ХВЗС (рис. 3.8).

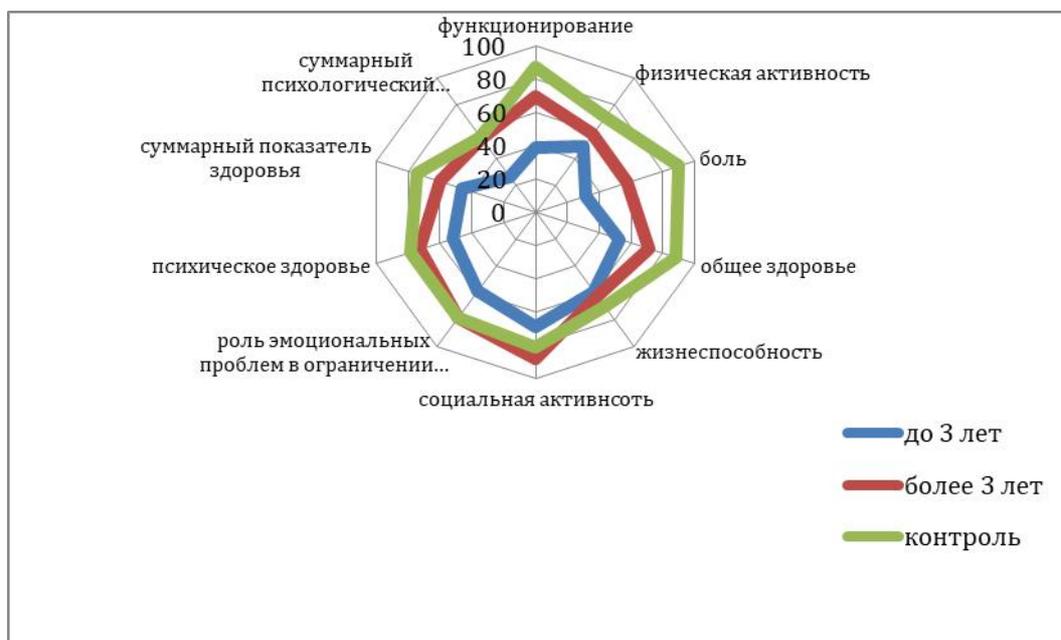


Рис. 3.9. Влияние длительности заболевания на качество жизни детей с ювенильным ревматоидным артритом.

При ревматоидном артрите у детей с длительностью болезни более 3 лет суммарный показатель психологического здоровья ( $MNs = 54,5 \pm 8,09$ ), эмоциональная и социальная активность приближались к уровню в группе контроля, не смотря на менее выраженные темпы улучшения состояния здоровья ( $GH = 70,8 \pm 25,3$ ), физической активности ( $RP = 65,8 \pm 11,5$ ) и сохранение болевой активности ( $BP = 57,7 \pm 9,6$ ) (рис. 3.8).

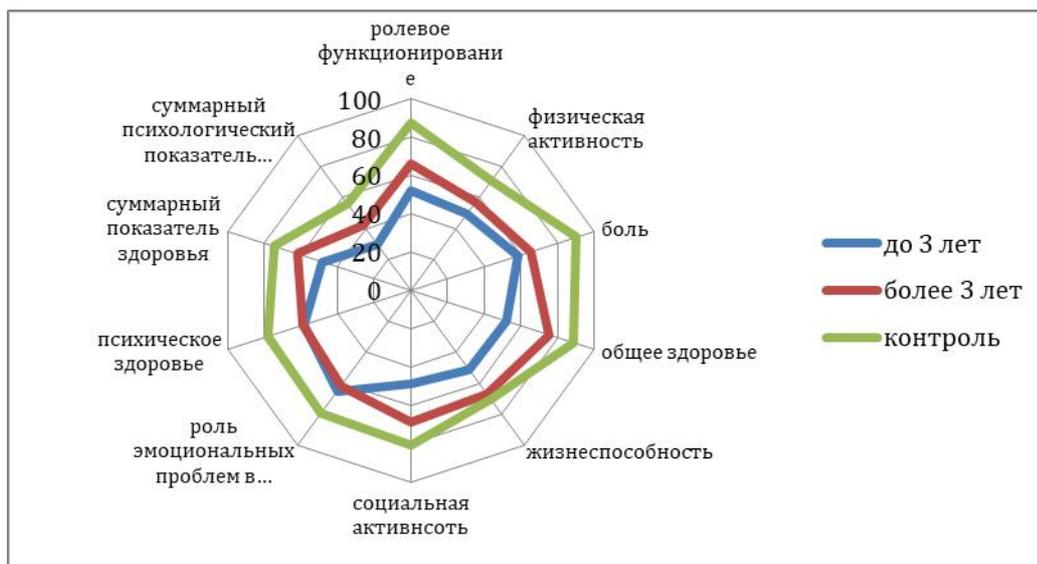


Рис. 3.10. Влияние длительности заболевания на качество жизни детей с ювенильным идиопатическим артритом.

У больных ЮИА в динамике повышалась жизнеспособность ( $VT = 66,8 \pm 18,6$ ), общее здоровье ( $GH = 85,3 \pm 17,9$ ), суммарный показатель здоровья ( $PHs = 61,7 \pm 9,5$ ), при этом сохранялись эмоциональные проблемы ( $RE = 61,6 \pm 11,8$ ), влияющие на ограничение жизнедеятельности, низкий уровень психологического здоровья ( $MN = 63,5 \pm 22,5$ ), суммарный показатель психологического здоровья ( $MNs = 54,8 \pm 18,3$ ).

Нами изучалось влияние личности ребенка на отношение к болезни. У большинства обследованных больных с ХВЗС преобладал гармоничный тип отношения к болезни. У детей с ЮРА гармоничный, эргопатический и анозогнотический типы реагирования достоверно преобладали, в сравнении с больными ЮИА ( $P < 0,05$ ) (табл. 3.29). Именно эти три первых типа отражают адаптивное отношение к болезни, а девять остальных шкал – дезадаптивное. В силу этого можно предположить, что у детей ЮРА

отношение к болезни достаточно благоприятным, способствующим адаптации. В группе больных ЮИА дети с тревожным, ипохондрическим, неврастеническим, меланхолическим и апатичным типом реагирования преобладали в сравнении с ЮРА. В группе ЮИА и ЮРА преобладали дети с сенситивным и эгоцентричным типом реагирования. Группу детей с ЮИА можно охарактеризовать как дезадаптивные.

Таблица 3.13 - Сравнительная оценка типов психологического реагирования на заболевание у детей с ЮРА и ЮИА (%)

ТОБ	ЮРА	ЮИА
1. Гармоничный	36,2±8,9	25,3±8,2
2. Эргопатический	9,8±2,1	4,7±0,7
3. Анозогнотический	7,5±0,6	4,4±0,3
4.Тревожный	5,4±0,4	9,6±0,8
5. Ипохондрический	6,0±0,5	9,8±0,9
6. Неврастенический	2,8±0,4	5,2±0,5
7.Меланхолический	9,1±0,6	13,3±0,7
8. Апатичный	3,9±0,3	5,7±0,4
9. Сенситивный	11,1±0,6	10,5±0,6
10. Эгоцентричный	8,2±0,6	11,5±0,7
11. Паранойяльный	-	-
12. Дисфорический	-	-

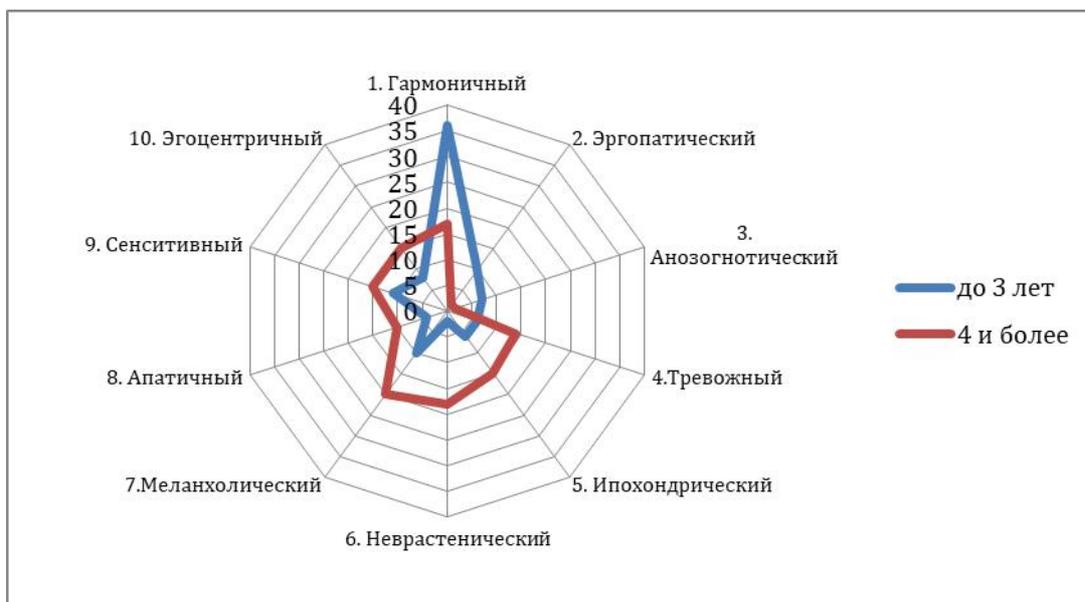


Рис. 3.11. Продолжительности болезни у детей с ювенильным ревматоидным артритом в зависимости от особенностей психологического реагирования.

У детей с ЮРА продолжительность болезни сопровождалась уменьшением частоты гармоничного, эргопатического и анозогнотического типа реагирования на болезнь, и соответственно учащались проявления дезадаптивных типов реагирования (Т, И, Н, М, А, Э) (рис 3.10).

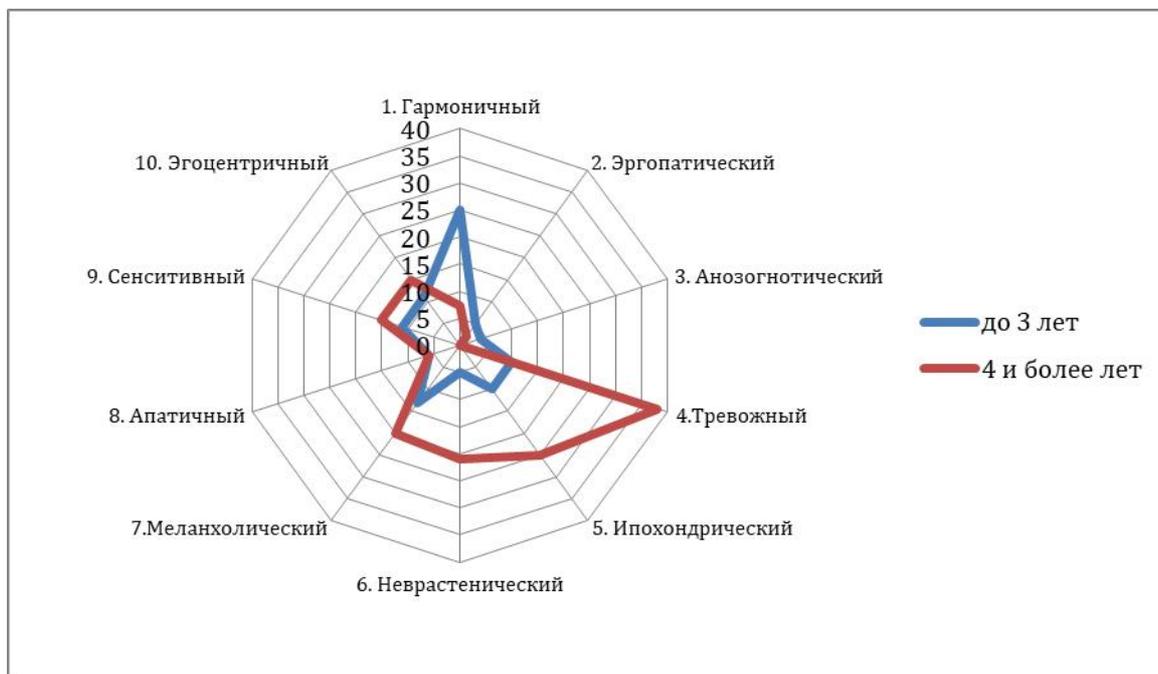


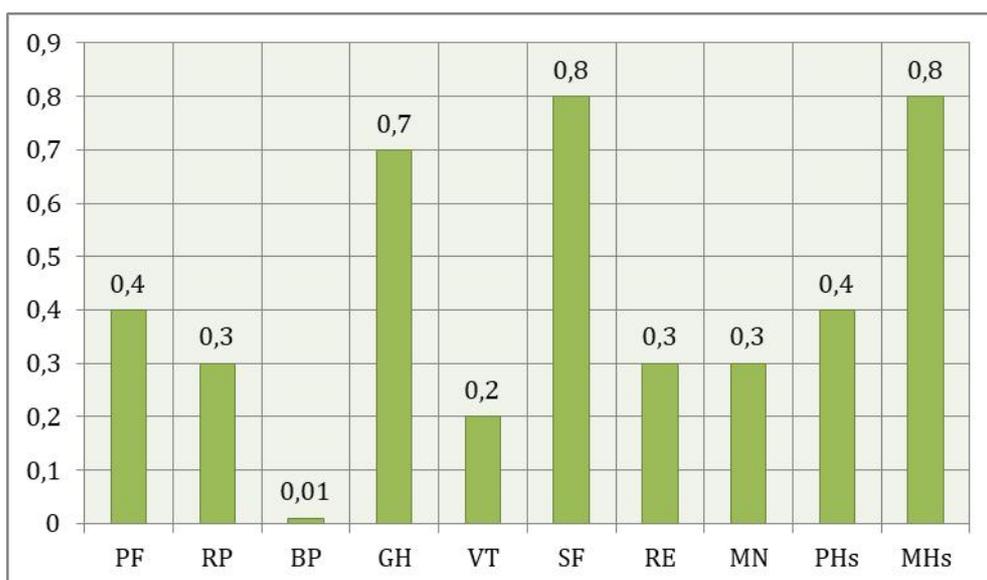
Рис. 3.12. Продолжительности болезни у детей с ювенильным идиопатическим артритом в зависимости от особенностей психологического

реагирования.

У больных ЮИА с продолжительностью болезни сохранялся эргопатический и анозогнотический тип реагирования, урежался гармоничный тип реагирования, и учащались проявления дезадаптации (повышение Т, И, Н, М).

Анализ показателей КЖ у детей с хроническими воспалительными заболеваниями суставов выявил закономерность отдельных компонентов, выраженность которых зависела от типа отношения к болезни (ТОБ).

Адаптивные возможности психологического реагирования больного ребенка сочетались с высоким уровнем общего здоровья (GH  $r=0,7$ ), социальной активностью (SF  $r=0,8$ ), суммарным психологическим показателем здоровья (MHs  $r=0,8$ ). С остальными параметрами оценки КЖ прослеживалась слабая корреляционная связь ( $r \leq 0,3$ ) (рис.3.11).



Р и с . 3. 13. Корреляционная связь адаптивных особенностей реагирования на болезнь детей с ЮРА и ЮИА на качество их жизни (r).

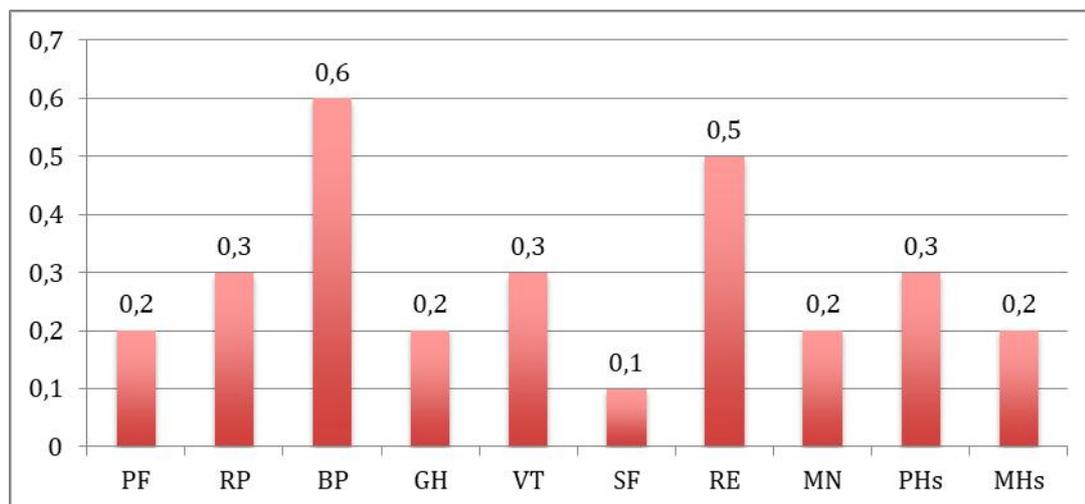


Рис. 3.14. Корреляционная связь дезадаптивных особенностей реагирования на болезнь детей с ЮРА и ЮИА на качество их жизни (r).

При ипохондрическом и сенситивном типах реагирования на болезнь отмечалась слабая коррекционная связь с социальной активностью (SF  $r=0,1$ ), ролевым функционированием (RF  $r=0,2$ ), общем здоровьем (GH  $r=0,2$ ). Одновременно отмечалась высокая зависимость с восприятием боли (BP  $r=0,6$ ) и роли эмоциональных проблем в восприятии жизнедеятельности (RE  $r=0,5$ ) (рис3.13.).

Таким образом, два компонента отношения к болезни (адаптивный и дезадаптивный) у детей с ЮРА и ЮИА связаны с психологическим благополучием. Высокий уровень благополучия характерен для детей с адаптивным рациональным отношением к болезни и высоким уровнем эмоционального принятия функциональных нарушений, связанных с заболеванием.

Наиболее выраженные изменения в сторону улучшения КЖ определяли оптимальную адаптацию. Влияние на КЖ детей с ЮРА и ЮИА оказывают не только клиничко-функциональные нарушения, связанные с заболеванием, но и психоэмоциональные особенности больных детей, типы отношения к болезни.

### *Заключение*

ХВЗС у детей приводят к ограничениям физической, эмоциональной и функциональной активности, что отражается на более низких параметрах, отражающих качество жизни.

С продолжительностью заболевания при каждой из форм ХВЗС отмечались различные психоэмоциональные проявления на динамику физического и функционального состояния.

У детей с ЮРА отмечались более быстрые темпы восстановления социальной активности и психоэмоциональной адаптации, чем физической и функциональной активности.

У детей с ЮИА при улучшении состояния здоровья, повышении жизнедеятельности, психоэмоциональные проблемы, определяющие КЖ отличались стойкостью.

Два компонента отношения к болезни (адаптивный и дезадаптивный) у детей с ЮРА и ЮИА связаны с психологическим благополучием.

Наиболее выраженные изменения в сторону улучшения КЖ определяли оптимальную адаптацию. Влияние на КЖ детей с ЮРА и ЮИА оказывают не только клинико-функциональные нарушения, связанные с заболеванием, но и психоэмоциональные особенности больных детей, типы отношения к болезни.

### **3.4. Анализ эффективности базисной противовоспалительной терапии при хронических воспалительных заболеваниях суставов у детей**

Целью данного фрагмента исследования явилось оценка клинической эффективности и определение оптимальной стратегии базисной терапии хронических артритов у детей на различных стадиях развития болезни: преклиническая или ранняя стадия (ранний артрит) и разгар болезни.

Стадия раннего или недифференцированного артрита (НДА)

(преклиническая стадия), характеризуется появлением неспецифических болевых мышечно-скелетных и внесуставных симптомов и характеризуется артралгиями в сочетании с возможным обнаружением РФ, субклиническим артритом (до 5 недель) (EULAR 2016).

Цель терапии на данной стадии развития болезни сводится к недопущению

необратимого повреждения суставов,

снижения остроты зрения как результата увеита,

задержки роста,

развития амилоидоза,

а также необратимых побочных реакции лекарственной терапии.

#### ***3.4.1. Оценка клинической эффективности терапии раннего (недифференцированного артрита) в преклинической стадии.***

Проведено сравнительное проспективное исследование детей с признаками НДА, в исследование вошли 130 пациентов с НДА, не соответствующим критериям ЮРА и ЮИА (ACR,2007), которые были разделены на группу (I) с высоким риском прогрессирования процесса: при наличии порогового интервала 11,6 бит (3 основных признака или 2 основных в сочетании с 1 дополнительным и 1 малым признаками.).

Группа 2 с умеренным риском прогрессирования процесса: при наличии порогового интервала 11,5-8,3 бит (2 основных признаков или 1 основного в сочетании с 2 дополнительными и 2 малыми признаками или 1 основного в сочетании с 1 дополнительным и 1 малым признаками (табл. 3.30).

Выбор базисной терапии определялся в зависимости от уровня риска прогрессирования заболевания.

В первой группе (33 детей) с высоким риском хронизации процесса (ЮРА или ЮИА) было обосновано назначена агрессивная базисная терапия иммунодепрессантом (метотрексат 10 мг/ м<sup>2</sup>, 1 раз в неделю).

Во второй группе (35 детей) с умеренным риском хронизации процесса проводилась терапия салазопрепаратами (сульфасалазин 30-40 мг/кг/сут. в 2 приема).

Группы сравнения (32 и 30 детей с НДА, соответственно) составили дети не получивших лечение БПВП (табл. 3.30).

Таблица 3.14 - Оценка эффективности БПВП у детей с НДА с высоким риском прогрессирования через 3 месяца лечения (1 группа - метотрексат 10 мг/ м<sup>2</sup>, 1 раз в неделю)

	Основная группа n=33		Группа сравнения (контроль) n=32	
	%	абс	%	абс
Прогрессирование заболевания	21,2	7	53,1	17
Быстро прогрессирующее течение	6,06	2	21,8	7
Медленно прогрессирующее течение	15,1	5	31,2	10
Ремиссия клиничко-лабораторная	36,3	12	15,6	5
Ремиссия неполная	42,4	14	31,2	10
ФН 1, 2 степени	3,03	1	31,2	10
НФ 3, 4	21,2	7	37,5	12
НФ 0 степени	75,7	25	31,2	10
Деструкция суставов (рентгенологическая)	24,2	8	53,2	17
Инвалидизация	18,1	6	28,1	9

В группе детей с НДА с высоким риском прогрессирования заболевания при раннем начале базисной терапии метотрексатом признаки прогрессирования заболевания наблюдались достоверно реже (21,2) в сравнении с контролем (53,1  $P < 0,05$ ); полная клиничко-лабораторная ремиссия наблюдалась в 2 раза чаще (36,3%) в сравнении с контролем (15,6) ( $P < 0,05$ ). У 75,7% детей сохранялась полная функциональная активность, реже отмечались рентгенологические признаки деструкции суставов (24,2) (табл. 3.31). Полное выздоровление мы наблюдали у 7 (21,24%) из 33 больных с НДА в I группе.

Таблица 3.15 - Оценка эффективности БПВП у детей с НДА с умеренным риском формирования ЮРА и ЮИА через 3 месяца лечения (2 группа - сульфасалазин 30-40 мг/кг/сут. в 2 приема)

	Основная группа n=35		Группа сравнения (контроль) n=30	
	%	абс	%	абс
Прогрессирование заболевания	17,1	6	33,3	10
Быстро прогрессирующее течение	8,57	3	20,0	6
Медленно прогрессирующее течение	8,57	3	13,3	4
Ремиссия клинико-лабораторная	42,8	15	16,6	5
Ремиссия неполная	40,0	14	50,0	15
ФН 1,2 степени	40,0	14	50,0	15
НФ 3,4	17,1	6	33,3	10
НФ 0 степени	42,8	15	19,5	5
Деструкция суставов (рентгенологическая)	20,0	7	33,3	10
Инвалидизация	17,1	6	30,0	9

Таким образом, раннее назначение метотрексата, в группе высокого риска прогрессирования НДА, более эффективно, чем отсутствие всякого вмешательства.

В группе больных детей с НДА с умеренным риском прогрессирования заболевания при условии ранней (в первые 4 недели) БПВП сульфасалазином реже, чем в контрольной группе отмечалось прогрессирование заболевания (17% против 33,3%), чаще наблюдалась клинико-лабораторная ремиссия (42,8% против 16,6 в контроле), реже формировались функциональные нарушения суставов (57,1% против 83,3%). Полное выздоровление наблюдалось у 15 из 35 больных (42,85%).

Таким образом, раннее назначение сульфасалазина, в группе умеренного риска прогрессирования НДА, более эффективно, чем отсутствие всякого вмешательства.

Таким образом, базисная терапия (МТ и сульфасалазин), зависящая от степени риска прогрессирования суставного синдрома, на ранней стадии НДА у детей позволяет предотвратить прогрессирование патологического процесса и улучшить исход заболевания.

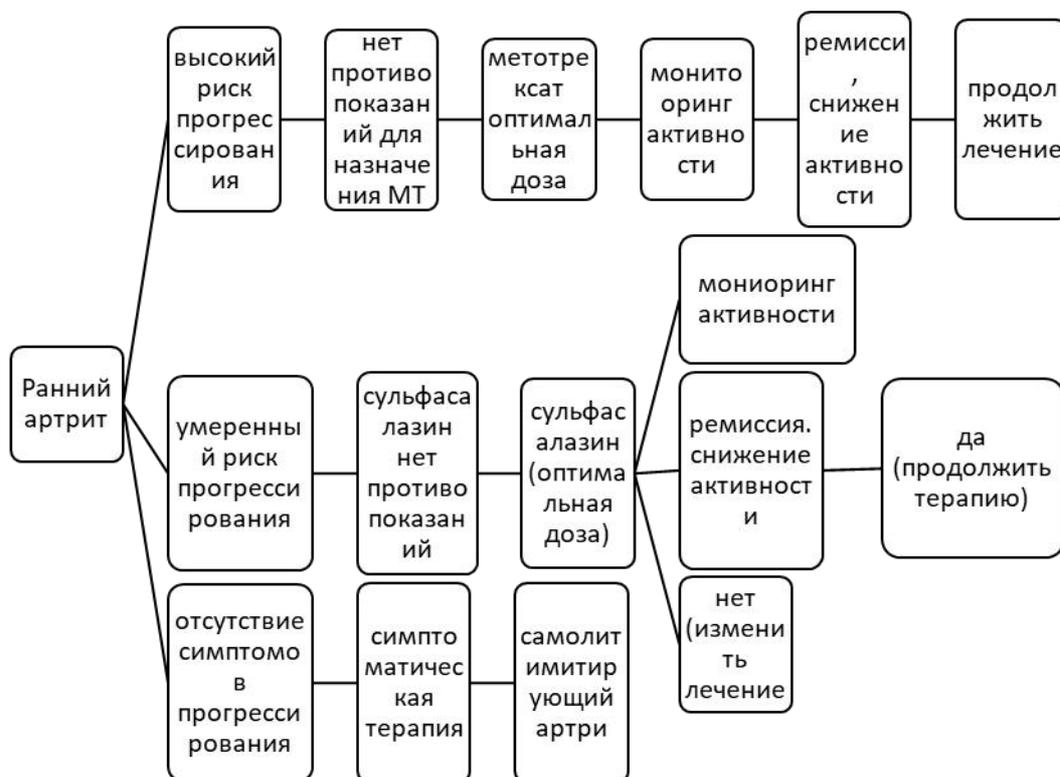


Рис. 3.15. Ранний артрит: стратегия лечения.

### 3.4.2. Оценка клинической эффективности базисной терапии хронических воспалительных заболеваний суставов у детей.

Перспективно и ретроспективно оценивалась эффективность базисной терапии 420 больных ЮРА. В исследование включены 305 детей с суставной формой ЮРА и 115 детей с системной формой ЮРА.

1. Первую группу составили 232 детей с ЮРА в лечении, которых соблюдалась концепция раннего начала (с момента постановки диагноза ЮРА) и длительной (не менее 2 лет) терапии до достижения клинической эффективности и недопущения необратимых поражений суставного синдрома и полиорганных поражений: 158 детей с суставной и 74 с

системным вариантом ЮРА. Лечение, направленное на недопущение необратимых последствий, включающая агрессивную базисную терапию в первые 3 месяца от начала заболевания и постановки диагноза, «лечение до достижения цели», «максимальный эффект на затрачиваемые ресурсы».

- Вторую группу составили 188 детей с ЮРА, в лечении которых не соблюдались основные принципы, направленные на раннее начало лечения и недопущение необратимых последствий: из них 147 детей с суставной и 41 ребенок с системным вариантом ЮРА.

В 1 группе больных ЮРА противоревматическая терапия была назначена в наиболее ранние сроки. В лечении использовались лекарственные средства модифицирующие симптомы болезни (нестероидные противовоспалительные препараты кортикостероиды), средства, модифицирующие болезнь (нецитотоксические – сульфасалазин, и цитотоксические (метотрексат, циклофосфамид, циклоспорин А), биологический агент (тоцилизумаб).

Традиционная базисная терапия проводилась как  
 монотерапия (иммуносупрессоры),  
 комбинированная иммуносупрессорная терапия (рис. 3.16, 3.17).

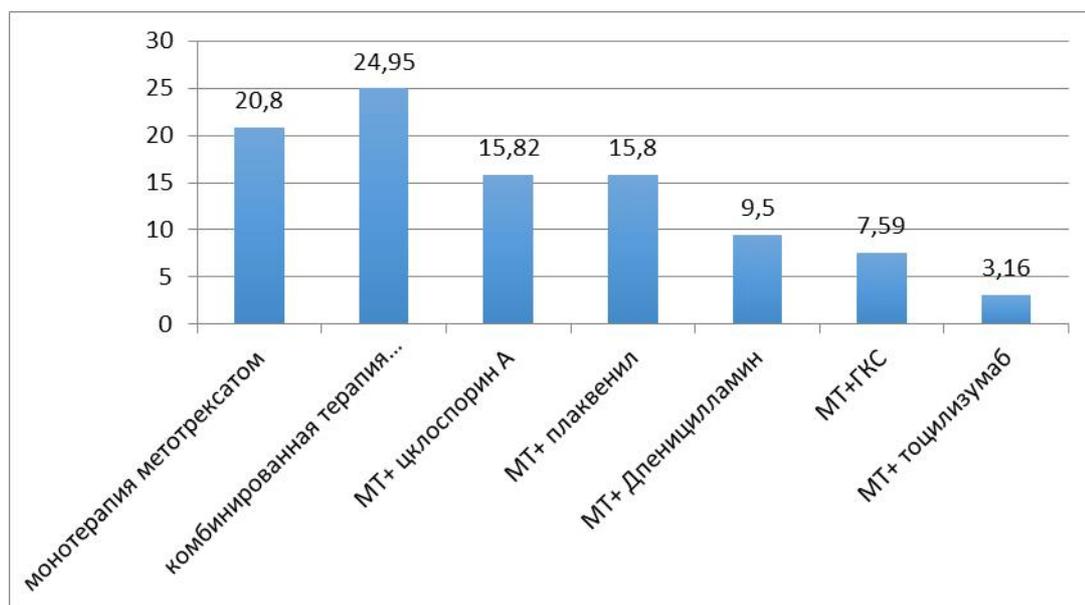


Рис. 3.16. Спектр лекарственных препаратов при лечении в основной 1 группе суставной формы ЮРА (%).

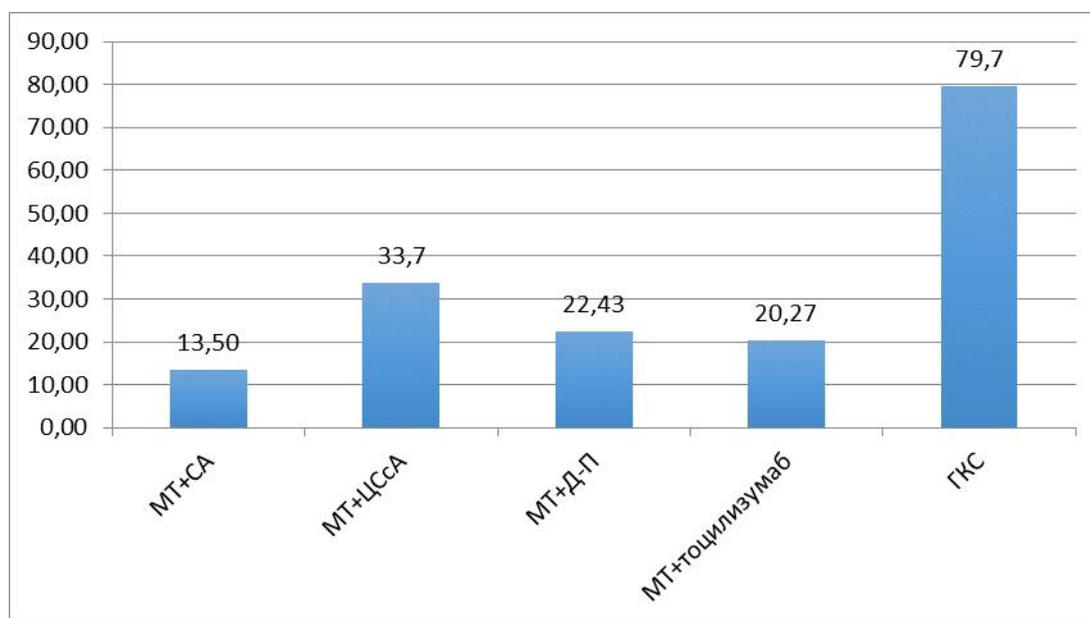


Рис. 3.17. Спектр лекарственных препаратов при лечении в основной 1 группе системной формы ЮРА (%).

Эффективность лечения оценивалась через 6, 12 недель, 12 и 24 месяца после назначения лечения (табл. 3.16).

Таблица 3.16 - Динамика основных клинических симптомов на фоне проводимой терапии у больных суставной формы ЮРА в 1 группе (n=158)

Показатель	Олиго- и полиартрит				
	до лечения	6 недель	12 недель	12 мес	24 мес
Болевой индекс	132,6±12,7 8	104,2±8, 5	75,2±13,2 *	(53,8±12,1) *	42,5±9,5**
Суставной индекс	100,1±13,2	85,8±6,5	62,4±10,5 *	(43,1±8,2)**	25,8±6,0**
Воспалительный индекс	49,21±2,1	28,4±4,5 *	19,6±4,8*	(11,3±1,1)**	5,5±0,9**
Число пораженных суставов	6,98±1,09	5,4±0,9	5,2±0,6	4,96±0,87	2,8±0,5*

Индекс повседневной активности	1,49±0,09	0,8±0,8	0,7±0,1	0,64±0,1**	0,25±0,05* *
Выраженность пролиферативных изменений околосуставных тканей	1,71±0,09	1,6±0,9	1,3±0,5	(1,12±0,1)*	0,8±0,2*
Утренняя скованность более 60 мин	85,4±9,5	65,2±7,5	25,9±1,3*	20,1±0,9**	15,4±1,5**
Рентгенологические данные 0 -1 стадии	84,3±8,3	90,5±10,4	91,9±9,9	93,8±8,9	94,9±7,5
2-3 стадии	15,7±3,8	9,5±0,8	8,1±0,8*	6,2±0,6**	5,1±0,6**
Лимфаденопатия	75,3±8,4	60,0±6,5	42,5±6,5	35,7±1,5*	10,2±1,1**
Гепатоспленомегалия	22,8±9,9	21,5±9,1	19,4±1,4	15,2±1,8	8,0±0,9*

Примечание. \* - разница достоверна при сравнении с показателем до лечения

(p < 0,05);  
\*\* - P < 0,001.

Достоверная динамика обратного развития воспалительной активности суставного синдрома, количества пораженных суставов, рентгенологических изменений и реакции ретикулоэндотелиальной системы у детей суставной формой ЮРА в 1 группе наметилась через 6 недель. Выраженность пролиферативных изменений околосуставных мягких тканей снизилась ко второму году лечения (P < 0,05) (табл. 3.17).

Таблица 3.17 Динамика основных клинических симптомов на фоне проводимой терапии у больных суставной формой ЮРА в 2 группе (n=147)

Показатель	Олиго- и полиартрит				
	до	6 недель	12 недель	12 мес	24 мес

Болевой индекс	142,2±11,4 4	125,8±10. 5	102,1±9, 4	98,3±6,9	85,4±7,5*
Суставной индекс	98,1±10,1	84,2±12,3	77,8±10, 1	74,5±4,8	63,8±5,8*
Воспалительный индекс	44,7±1,9	42,1±2,1	38,6±1,1	33,3±2,6	25,8±2,5*
Число пораженных суставов	4,7±0,9	4,6±0,9	4,2±0,8	4,9±0,7	5,1±0,9
Индекс повседневной активности	2,1±0,07	2,4±0,09	3,5±0,5	3,1±0,4	2,9±0,5
Выраженность пролиферативных изменений, околосуставных тканей	1,5±0,1	1,8±0,1	2,1±0,2	2,5±0,3	2,5±0,5
Утренняя скованность более 60 мин	75,8±9,2	86,2±9,9	68,4±8,5	60,5±7,5	45,2±4,5
Рентгенологические данные 0 -1 стадии	71,6±8,5	69,8±8,5	66,6±7,9	64,8±6,8	64,2±6,5
2-3 стадии	28,4±4,8	30,2±4,3	33,4±4,5	35,2±4,2	35,8±3,5*
Лимфаденопатия	82,0±7,5	65,8±7,9	54,2±5,0	35,9±4,4 *	29,8±2,9* *
Гепатоспленомегалия	35,4±5,5	32,9±4,5	28,9±3,5	20,2±2,8	19,9±2,5*

Примечание. \* Р- разница достоверна при сравнении с показателем до лечения (p <0,05);  
\*\*P <0,001.

Во 2 группе достоверного улучшения активности суставного синдрома (болевого, суставной, воспалительный индекс) в первые месяцы болезни не отмечено. Динамика снижения местной активности намечается ко второму году лечения. Число пораженных суставов увеличилось с 4,7±0,9 до 5,1±0,8,

функциональная активность снизилась с  $2,1 \pm 0,07$  до  $2,9 \pm 0,08$ . Наросли пролиферативный компонент воспаления с  $1,5 \pm 0,1$  до  $2,5 \pm 0,08$  и рентгенологические признаки деструкции суставов с  $28,4 \pm 2,6$  до  $35,9 \pm 1,8$ .

Таким образом, в 1 группе суставной формы ЮРА раннее назначение адекватной базисной терапии позволило улучшить течение болезни начиная с 6 недели лечения у 90% больных. Ремиссия возникала через 1-4 месяца ( $2,8 \pm 1,5$  месяца.), продолжительность ремиссии длилась до 2,4 лет ( $19,7 \pm 1,7$  месяцев).

Во второй группе суставной формы ЮРА сроки наступления ремиссии составили  $6,9 \pm 1,1$ , продолжительность ремиссии  $2,3 \pm 1,5$  месяца (табл. 3.18).

Таблица 3.18 - Характеристика течения заболевания у больных суставной формой ЮРА в 1 и 2 группах

	1 группа (n=158)	2 группа (n=147)
Сроки наступления ремиссии (мес.)	$2,8 \pm 1,5$	$6,9 \pm 1,1^*$
Продолжительность ремиссии (мес.)	$19,7 \pm 1,7^{**}$	$2,3 \pm 1,5$
Кратность рецидивов за 3 года наблюдения	1 раз	6 раз

Примечание. \* -  $P < 0,05$ ;  
\*\* $P < 0,001$ .

Хороший эффект лечения наблюдался в I группе у 68,7% детей, против 16,2% во второй группе; удовлетворительный эффект в первой группе у 31,3% против 18,7%; неэффективность лечения отмечалась преимущественно во II-ой группе (65,1%).

Таблица 3.19 Динамика основных клинических симптомов на фоне проводимой терапии у больных системной формой ЮРА в 1 группе (n=74)

Показатель	Системный вариант				
	До лечения	6 недель	12 недель	12 мес	24 мес

Болевой индекс	156,2±11,2	128,5±12,5	95,5±5,5	58,2±4,5*	29,4±2,31**
Суставной индекс	123,1±6,51	95,2±4,8	75,8±6,5*	54,2±5,0*	36,8±1,7**
Воспалительный индекс	55,32±4,1	52,0±4,6	42,8±4,2	32,1±4,5	19,68±1,2*
Число пораженных суставов	7,21±1,23	7,5±1,3	6,2±1,0	4,8±0,5	3,12±0,65*
Индекс повседневной активности	1,88±0,08	1,8±0,08	1,6±0,05	1,3±0,09	1,01±0,12
Выраженность пролиферативных изменений, колосуставных тканей	0,84±0,29	0,62±0,3	0,4±0,2*	0,3±0,2*	0,31±0,14*
Утренняя скованность более 3-х часов	50,0±5,2	9,3±1,3**	9,37±1,3*	0	0
Рентгенологические данные 0 -1 стадии 2-3 стадии	68,3±6,4 37,6±3,8	71,9±5,5 28,1±0,5	70,6±4,8 29,4±0,4	78,2±5,0 21,8±0,8	81,0±4,8 19,0±0,6*
Лимфаденопатия	100,0	88,2±6,5	75,4±8,5	45,4±1,2*	25,6±0,8*
гепатоспленомегалия	100,0	82,5±7,2	68,3±6,5	32,5±3,5*	32,0±0,9*

Примечание. \* - разница достоверна при сравнении с показателем до лечения ( $p < 0,05$ ); \*\* $P < 0,001$ .

При системной форме ЮРА в 1 группе уменьшилась болевая активность (с 156,2±11,2 до 95,5±5,5), активность суставного синдрома (с 123,1±6,51 до, 75,8±6,5), воспалительный индекс (с 55,32±4,1 по 42,8±4,2), скованность (с 50,0±5,2 до 9,37±1,3\*\*) и выраженность пролиферативного компонента воспаления (с 0,84±0,29 до 0,4±0,2\*).

К концу первого года лечения отмечалось достоверное снижение количества пораженных суставов (с 7,21±1,23 до 4,8±0,5) улучшалась функциональная активность, снижалась вероятность деструктивных изменений суставов (с 37,6±3,8 до 21,8±0,8) и реактивные поражения

внутренних органов (табл. 3.36).

Таблица 3.20 - Динамика основных клинических симптомов на фоне проводимой терапии у больных системной формой ЮРА в 2 группе (n=41)

Показатель	Системный вариант				
	До лечения	6 недель	12 недель	12 мес	24 мес
Болевой индекс	167,2±11, 1	135,7±12, 8	122,6±10, 5	101,9±9, 5	98,4±8,8*
Суставной индекс	135,6±6,5 1	126,7±10, 2	104,8±9,6	99,58,5±	85,4±6,8*
Воспалительный индекс	62,4±4,1	59,4±5,6	56,6±6,5	56,8±5,5	48,4±4,6
Число пораженных суставов	6,8±1,23	7,2±1,5	7,4±1,1	7,3±1,0	6,5±1,0
Индекс повседневной активности	1,92±0,08	2,2±0,8	2,3±0,1	2,0±0,2	1,8±0,08
Выраженность пролиферативных изменений, околосуставных тканей	0,65±0,29	0,7±0,3	0,8±0,3	1,0±0,1	1,28±0,109*
Утренняя скованность более 3-х час.	43,75±4,5	58,4±4,9	52,1±3,8	30,4±1,5	30,9±2,6
Рентгенологические данные 0 -1 стадии 2-3 стадии	75,1±6,5 24,9±2,8	64,5±5,5 35,5±3,9	59,8±6,2 40,2±5,5	54,2±6,2 45,8±6,8	53,1±7,5 46,9±6,8*
Лимфаденопатия	100,0	98,5±15,6	85,4±12,5	75,0±6,9	68,9±7,5
Гепатоспленомегалия	100,0	98,5±15,6	92,5±14,5	85,0±7,5	77,4±6,8

Примечание. \* - разница достоверна при сравнении с показателем до лечения

(p <0,05).

У больных системной формой ЮРА во 2 группе через 2 года от начала заболевания сохранялись функциональные нарушения и количество пораженных суставов с элементами костной и хрящевой деструкции (рентгенологически).

Снижение болевой и суставной активности суставного синдрома отмечено через 2 года от постановки диагноза, преимущественно у детей с ГКС терапией.

Таким образом, в 1 группе системной формы ЮРА раннее назначение адекватной базисной терапии позволило улучшить течение болезни, снизить вероятность прогрессирования суставного синдрома к концу 12 недели болезни, улучшить функциональную активность и предотвратить прогрессирование костной деструкции на первом году от начала терапии.

Во 2 группе системной формы ЮРА позднее начало терапии, не регулярная и неадекватная болезнь моделирующая терапия, использование только симптоматической терапии (НПВП, ГКС) повлияло на снижение воспалительной активности суставного синдрома на втором году болезни, и не отразилось на вероятности снижения темпов прогрессирования заболевания.

Результаты анализа динамики течения заболевания у больных ЮРА выявил позитивное влияние проводимой терапии на ранних этапах развития болезни с длительностью – «до достижения цели».

Системная форма ЮРА характеризовалась симптомами интоксикации у всех обследованных, длительным лихорадочным периодом (53,3%), лимфопролиферативным синдромом (73,3), висцеритами (нефрит, кардит, пульмонит) (28,3%).

К концу первого года от начала лечения детей с системным вариантом ЮРА в 1 группе снизилась выраженность и вероятность симптомов интоксикации (с  $1,8 \pm 0,06$  до  $1,29 \pm 0,15$  и с 100,0 до 8,0 % соответственно), реже наблюдалась реакция органов ретикулоэндотелиальной системы (с 73,3 до 53,3%), поражение внутренних органов (с 28,3 до 1,2%).

В 1 группе больных системной формой ЮРА через 12 месяцев лечения снизилась частота и выраженности симптомов интоксикации до 32,43%, частота лихорадки (с 52,7% до 10,8%), лимфопролиферативный синдром (с 72,9% до вероятности формирования висцеритов) (табл.3.21).

Таблица 3.21 - Динамика некоторых клинических синдромов под влиянием комплексной терапии у больных системной формой ЮРА в 1 группе (частота выявления и степень выраженности синдрома) ( $M \pm m$ )

Синдром	До лечения		Через 12 месяцев	
	частота (%)	выраженность (баллы)	частота (%)	выраженность (баллы)
Интоксикационный	100	1,8±0,06	32,43*	1,29±0,15*
Гипертермический	52,7	0,92±0,09	10,8	(0,43±0,06)*
Лимфопролиферативный	72,9	1,45±0,16	52,7	(1,22±0,05)*
Висцериты	28,3		1,35	

Примечания: средняя степень выраженности выражена в условных единицах - баллах, где 0 баллов соответствует отсутствию проявлений, 1 – незначительным проявлениям признака, 2 – умеренным, а 3 – максимальным.

\* - разница достоверна при сравнении с показателем до назначения методжекта ( $p < 0,05$ ).

Во 2 группе системной формы ЮРА сохранялась высокая выраженность интоксикационного синдрома ( $2,1 \pm 0,15$ ), возросла выраженность и частота лимфопролиферативных нарушений ( $89,3\% \pm 5,22 \pm 0,05$ ), и полиорганных поражений (с 25,5 до 38,2%) (табл. 3.22).

Таблица 3.22 - Динамика некоторых клинических синдромов под влиянием терапии у больных системной формой ЮРА в 2 группе ( $M \pm m$ ) (частота выявления и степень выраженности синдрома)

Синдром	До лечения		Через 12 месяцев	
	частота	выраженность	частота	выраженность

	(%)	(баллы)	(%)	(баллы)
Интоксикационный	100,0	1,82±0,07	80,5	2,1±0,15
Гипертермический	64,2	2,3±0,2	58,2	1,87±0,06
Лимфопролиферативный	81,7	2,6±0,2	89,3	5,22±0,05
Висцериты	25,5		38,2	

Примечания: средняя степень выраженности выражена в условных единицах - баллах, где 0 баллов соответствует отсутствию проявлений, 1 – незначительным проявлениям признака, 2 – умеренным, а 3 – максимальным.

\* - разница достоверна при сравнении с показателем до назначения терапии ( $p < 0,05$ ).

В первой группе системной формы ЮРА ремиссия наступила через  $6,7 \pm 1,5$  месяцев, длилась в среднем  $3,7 \pm 1,4$  месяцев, кратность обострения составила  $3,0 \pm 0,9$ .

Во второй группе системной формы ЮРА сроки наступления ремиссии составили  $16,8 \pm 1,3$ , продолжительность ремиссии  $1,6 \pm 0,05$  (табл. 3.23).

Таблица 3.23 - Характеристика течения заболевания у больных системной ЮРА в 1 и 2 группах

	1 группа (n=74)	2 группа (n=41)
Сроки наступления ремиссии (мес.)	$6,7 \pm 1,5^*$	$16,8 \pm 1,3$
Продолжительность ремиссии (мес.)	$3,7 \pm 1,4^*$	$1,6 \pm 0,05$
Кратность рецидивов за 3 года наблюдения	$3,0 \pm 0,9^*$	$11,5 \pm 1,1$

\* - разница достоверна при сравнении с показателем до назначения терапии ( $p < 0,05$ ).

В первой группе больных ЮРА отмечалась гиперпротеинемия за счет повышения альбуминовых фракций и снижения г-глобулинов с  $19,63 \pm 0,36$  до  $16,63 \pm 0,33$  ( $p < 0,05$ ) (табл.3.24).

Во второй группе ЮРА диспротеинемия более значимая за счет снижения альбуминов и повышения глобулиновой фракции,

преимущественно а<sub>2</sub>- и b-фракций (табл. 3.25).

Таблица 3.24 - Динамика показателей протеинограммы у больных суставной и суставно-висцеральной формами ЮРА 1 группе (M±m) (n=232)

Показатель	До лечения	На фоне лечения
Общий белок, г/л	85,74±0,79	83,30±0,64
Альбумины, %	47,91±0,64	50,1±0,54
а <sub>1</sub> -глобулины, %	8,78±0,15	8,96±0,16
а <sub>2</sub> -глобулины, %	11,27±0,19	10,61±0,14
b-глобулины, %	12,23±0,20	(14,61±0,14)*
g-глобулины, %	19,63±0,36	(16,63±0,33)*
Соотношение альбуминов и глобулинов	0,92±0,03	(1,11±0,02)*

Примечание: \* - разница достоверна при сравнении с показателем до лечения (p<0,05).

Таблица 3.25 - Динамика показателей протеинограммы у больных суставной и суставно-висцеральной формами ЮРА 2 группе (M±m) (n=188)

Показатель	До лечения	На фоне лечения
Общий белок, г/л	82,6±0,8	85,2±0,7
Альбумины, %	48,2±0,7	47,1±0,4
а <sub>1</sub> -глобулины, %	9,5±0,15	8,8 +16
а <sub>2</sub> -глобулины, %	12,0±0,19	14,1±0,14*
b-глобулины, %	11,9±0,20	(9,7±0,14)*
g-глобулины, %	18,4±0,36	(20,3±0,2)*
Соотношение альбуминов и глобулинов	0,93±0,02	(0,8±0,03)*

Примечание: \* - разница достоверна при сравнении с показателем до лечения (p <0,05).

У детей с ЮРА в первой группе на фоне лечения отмечалось достоверное снижение CD3+CD4+-лимфоцитов, повышение активированных Т-лимфоцитов CD3+CD95+, снижение общего количества иммуноглобулинов и тенденция к снижению ЦИК (табл 3.26). Перечисленные иммунологические изменения свидетельствуют о проапоптотической активности терапии.

Таблица 3.26 - Динамика некоторых иммунологических показателей у больных суставной и суставно-висцеральной формами ЮРА в 1 группе (n=232) (M±m)

Показатель	До лечения	На фоне лечения
CD3+-лимфоциты, %	68,90±1,89	69,29±1,66
CD3+CD4+-лимфоциты, %	46,26±1,18	(38,62±1,21)*
Активированные (CD3+ CD4+CD25+)	43,3±4,7	35±6,6
Регуляторные (CD3+ CD4+CD25hi+ CD127low+)	11,4±0,2	9±0,2
Активированные Т-лимфоциты CD3+CD95+, % от Т-лимфоцитов	28,71±1,60	(57,19±5,79)*
CD3+CD8+-лимфоциты, %	25,97±1,45	26,5±1,35
CD3-CD19+-лимфоциты, %	14,97±1,22	15,25±1,39
CD3-CD16/56+-лимфоциты, %	8,53±1,16	9,68±1,22
CD3+CD4+/CD3+CD8+ соотношение	2,11±0,21	1,65±0,31
Общее количество иммуноглобулинов, г/л	18,43±0,34	(12,76±0,41)*
Циркулирующие иммунные комплексы, г/л	4,98±0,85	3,33±0,12

Примечание: \* - разница достоверна при сравнении с показателем до лечения (p<0,05).

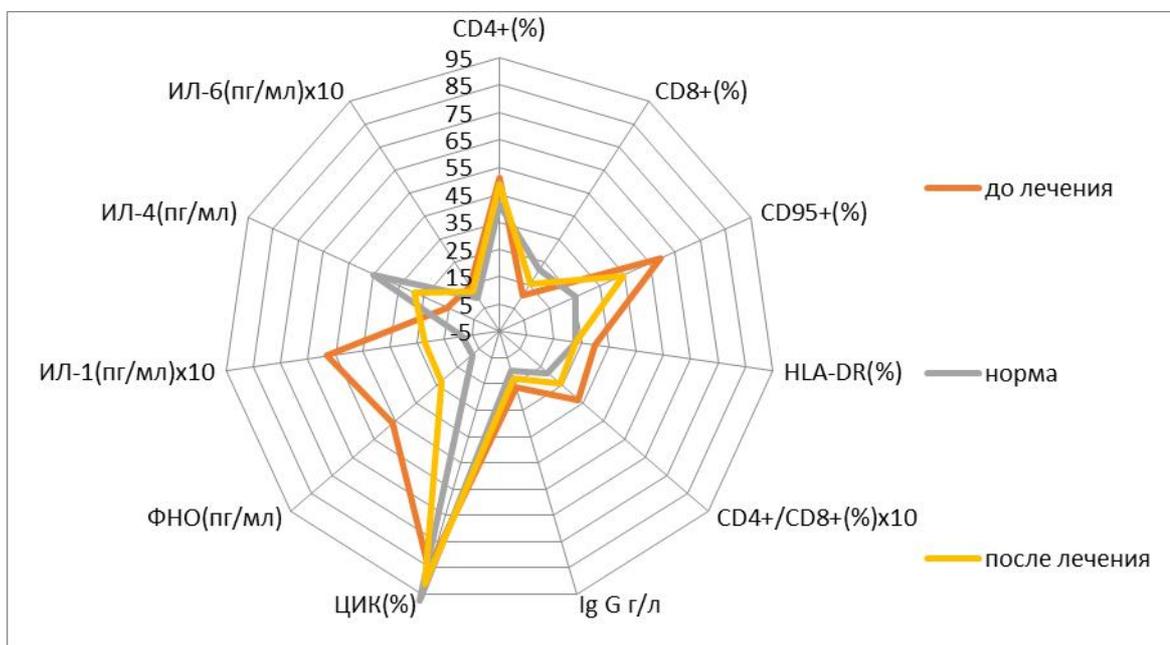


Рис. 3.18. Динамика некоторых иммунологических показателей у детей с ЮИА на фоне терапии в 1 группе

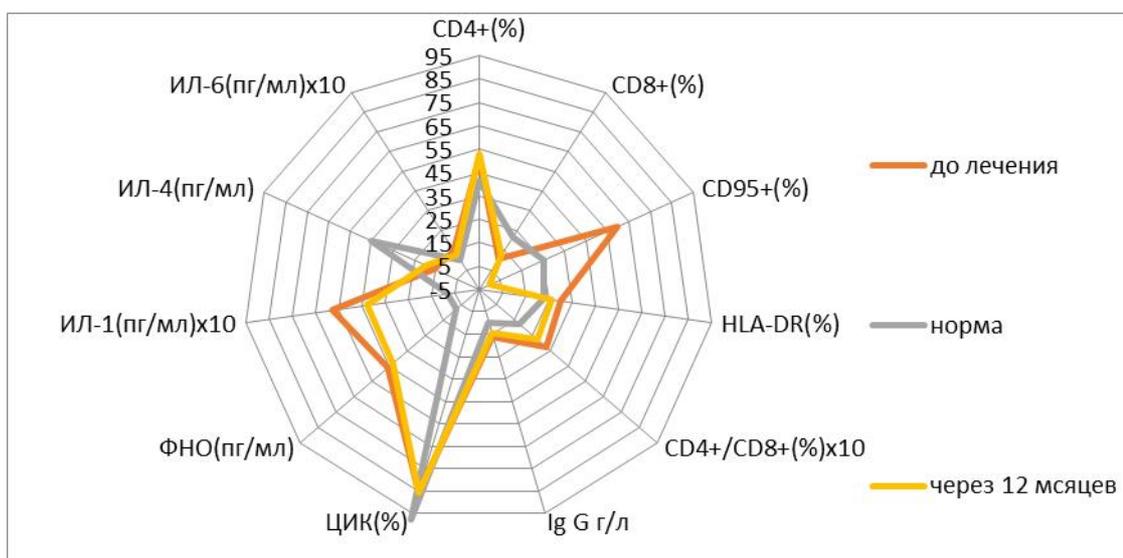


Рис.3.19. Динамика некоторых иммунологических показателей у детей с ЮИА на фоне терапии во 2 группе

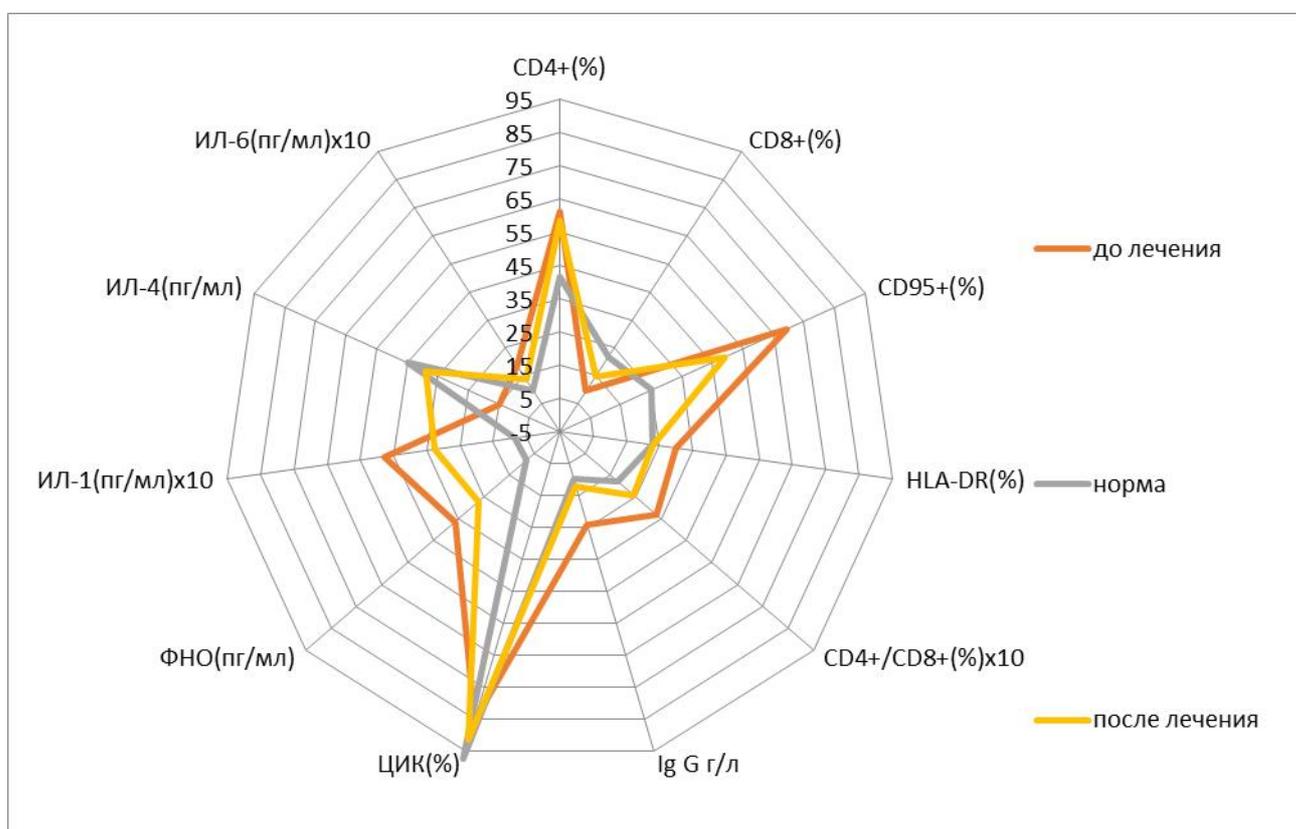


Рис. 3.20. Динамика некоторых иммунологических показателей у детей на фоне терапии в системном варианте ЮРА в 1 группе.

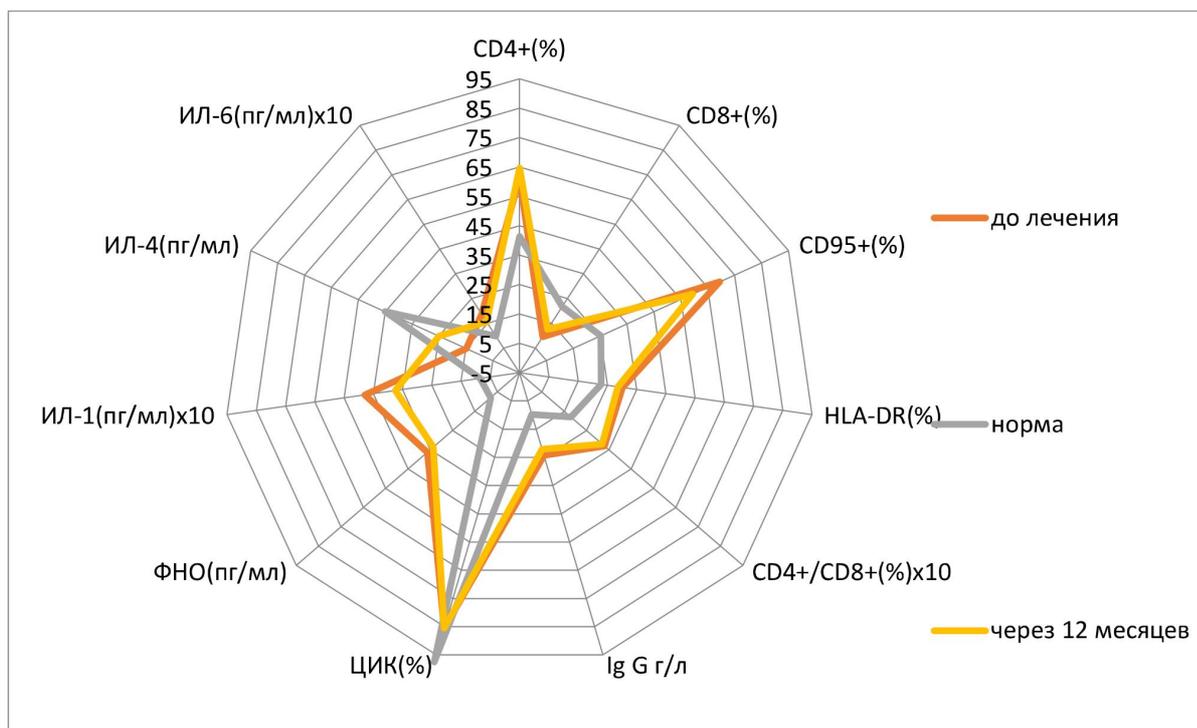


Рис. 3.21. Динамика некоторых иммунологических показателей у детей на фоне терапии в системном варианте ЮРА во 2 группе.

Таким образом, в первой группе больных с хроническими воспалительными заболеваниями суставов отмечалось влияние терапии на все звенья иммунной системы, в том числе подавление провоспалительных цитокинов преимущественно макрофагальной природы, таких как ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6 и гиперпродукция противовоспалительных цитокинов ИЛ-4.

Во второй группе больных с хроническими воспалительными заболеваниями суставов преобладала продукция первых над вторыми, что влияет на хронический воспалительный процесс.

Таким образом, раннее начало терапии длительностью не менее 2 лет до достижения клинической эффективности (недопущения необратимых поражений суставного синдрома и полиорганных поражений) влияют на исход при хронических воспалительных заболеваниях суставов у детей.

### 3.4.3 Динамика качества жизни детей с ЮРА при использовании различных схем базисной терапии

В 1 и 2 группах суставной формы ЮРА качество жизни детей снижено по всем показателям SF-36. Своевременная и длительная базисная терапия при суставной форме ЮРА в 1 группе отразилась на достоверном приращении КЖ по всем параметрам (табл. 3.27).

Таблица 3.27 - Качество жизни детей, больных суставной формой ювенильным ревматоидным артритом при использовании альтернативных лечебных программ в 1 и 2 группах (баллы,  $M \pm m$ )

Качество жизни	1 группа (n=158)		2 группа (n=147)		Приращение КЖ	
	до лечения	через 12 мес.	до лечения	через 12 мес.	1 группа	2 группа
PF	32,4±10,5	68,3±13,0*	32,6±9,5	44,1±13,0	35,9	11,5
RP	34,4±9,4	65,5±10,3*	34,7±11,6	45,1±11,2	31,1	10,4
BP	54,7±21,2	67,3±18,5*	51,7±18,0	60,3±15,0	12,6	8,6
GH	25,3±10,2	68,8±12,4*	24,9±7,2	32,1±9,0	43,5	7,2
VT	32,9±8,8	58,1±11,2*	30,2±10,3	37,0±4,8	25,2	6,8
SF	48,6±16,7	64,6±19,8*	50,2±11,7	54,6±10,7	16,0	4,4
RE	49,0±14,2	65,3±19,2*	43,0±12,2	48,2±10,4	16,3	5,2
MH	45,0±12,7	65,8±19,3*	42,2±10,3	50,3±29,8	20,8	28,1

\* – достоверность различий в сравниваемых группах через 12 месяцев  $p < 0,05$ ;



Рис. 3.22. Показатели приращения параметров, отражающих качество жизни при ЮРА суставной формы в 1 и 2 группах.

У детей ЮРА при доминировании суставного синдрома в 1 группе наибольшее приращение КЖ (+43,5) отмечалось по показателю GH, отражающего ощущения пациентом состояния здоровья, по показателю PF (+35,9), отражающем физическое состояние и способность к функциональной активности (RP=+31,1), ощущение пациентом себя полным сил и энергии (VT=+25,2) (рис. 3.21). Тогда как во второй группе улучшилось психическое здоровье, характеризующееся настроением (общий показатель положительных эмоций) (MH=+28,1).

Своевременная и длительная базисная терапия при суставно-висцеральной форме ЮРА в 1 группе отражается на достоверном приращении КЖ по всем параметрам, связанных с снижением болевого синдрома, улучшением общего и физического состояния здоровья, функционального состояния, социального и ролевого функционирования.

Во 2 группе больных с системными вариантами ЮРА сохраняются неспособность к физическим нагрузкам, неспособность к самообслуживанию, ходьбе, и другим физическим нагрузкам. Сохраняются нарушения ментального здоровья. (табл. 3.28).

Таблица 3.28 - Качество жизни детей с системным вариантом ЮРА при использовании альтернативных лечебных схем (баллы, М± m)

Качество жизни	1 группа (n=74)		2 группа (n=41)		Приращение КЖ	
	до лечения	через 12-24 мес.	до лечения	через 12-24 мес	1 группа	2 группа
PF	35,6±12,5	68,3±13,0*	31,8±8,5	43,1±18,0	32,7	11,3
RP	38,4±16,8	65,5±12,3*	37,7±12,6	44,1±19,2	27,1	6,4
BP	34,7±21,2	77,3±18,5*	31,7±18,0	48,3±15,1	42,6	16,6
GH	28,3±11,2	58,8±14,8*	25,8±8,1	30,1±8,9	30,5	4,3
VT	38,9±9,8	52,1±21,2*	34,2±10,3	37,0±9,8	13,2	2,8
SF	48,6±16,7	68,6±18,8*	50,5±12,7	55,7±12,7	10,0	5,2
RE	52,0±17,2	65,3±19,2*	53,0±16,2	58,2±14,4	13,3	5,2
MH	62,0±15,7	75,8±21,3*	62,2±12,3	65,3±29,8	13,8	3,1

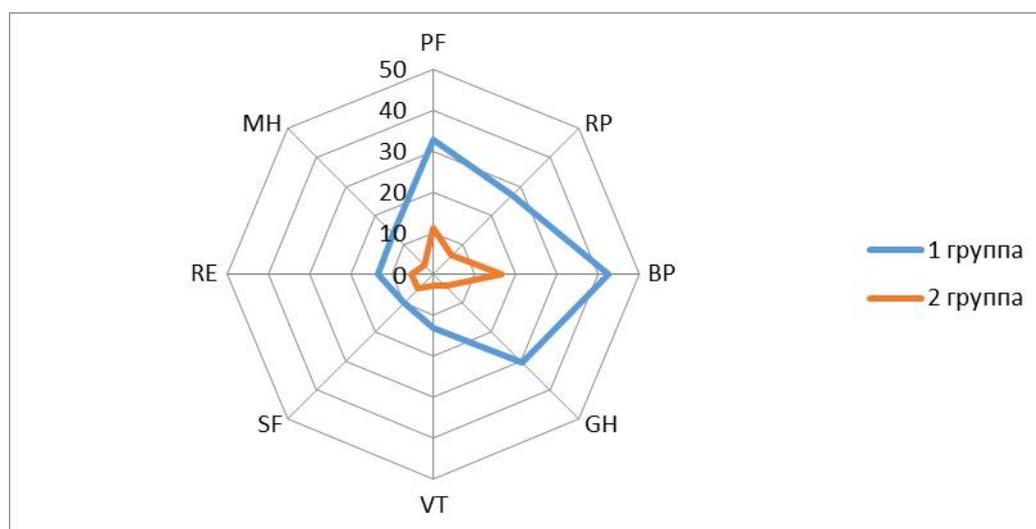


Рис. 3.23. Показатели приращения параметров, отражающих качество жизни при системных вариантах ЮРА в 1 и 2 группах.

У детей с системной формой ЮРА в 1 группе приращение КЖ отмечалось по всем показателям с преимущественным приращением показателя BP=+42,6, отражающим снижение болевой активности и улучшение функциональной активности, показателя PF =+32,7, отражающем физическую активность, показателя GH =+30,5, отражающем ощущения

улучшения здоровья, показателя  $RP=+27,1$ , способность к бытовой активности (рис. 3.25).

Таким образом, концепция раннего начала (с момента постановки диагноза ЮРА) и длительной (не менее 2 лет) терапии до достижения клинической эффективности и недопущения необратимых последствий, включающая агрессивную базисную терапию в первые 3 месяца от начала заболевания и постановки диагноза, длительное лечение до достижения максимальной эффективности способствует улучшению качества жизни по параметрам общего самочувствия, физической, функциональной и психоэмоциональной активности.

#### ***3.4.4. Анализ эффективности генно-инженерной биологической терапии при рефрактерной форме ревматоидного (идиопатического) артрита у детей***

Гиперпродукция интерлейкин – 6 (ИЛ6) рассматривается как важный иммунопатологический механизм прогрессирования заболевания и неэффективности лечения системных форм ЮРА и тяжелых полиартикулярных форм хронических воспалительных заболеваний суставов.

Тоцилизумаб назначался при неэффективности стандартной иммуносупрессивной терапии.

Таблица 3.29 - Характеристика показателей в 1 группе до и после лечения традиционной противоревматической терапии

Показатель	1 группа	m±SD	95% ДИ		F	p	F <sub>1</sub>	p <sub>1</sub>
			нижняя граница	верхняя граница				
Лейкоциты	Контроль	6,4±0,3	5,8	7,0	–	–	–	–
	До	10,8±1,2	8,2	13,3	15,806	0,000	–	–
	После	7,4±0,9	5,5	9,3	1,407	0,244	5,167	0,030
Нейтрофилы	Контроль	5,21±0,32	4,54	5,88	–	–	–	–
	До	6,67±0,84	4,88	8,46	3,081	0,088	–	–
	После	3,78±0,65	2,39	5,17	4,352	0,045	7,350	0,011
Тромбоциты	Контроль	258,3±10,9	235,5	281,1	–	–	–	–
	До	531,4±59,8	403,9	659,0	24,938	0,000	–	–
	После	453,8±59,8	378,3	529,3	21,231	0,000	4,333	0,046

Эритроциты	Контроль	4,70±0,04	4,61	4,79	–	–	–	–
	До	4,46±0,10	4,25	4,68	5,384	0,026	–	–
	После	4,92±0,09	4,72	5,12	5,216	0,029	11,171	0,002
Гемоглобин	Контроль	12,6±0,1	12,4	12,7	–	–	–	–
	До	10,8±0,4	10,0	11,6	25,636	0,000	–	–
	После	12,3±0,2	11,8	12,8	1,212	0,279	11,013	0,002
СОЭ	Контроль	8,9±0,9	6,9	10,8	–	–	–	–
	До	39,8±6,6	25,7	53,9	26,820	0,000	–	–
	После	13,3±1,8	9,5	17,2	5,432	0,026	14,960	0,001
СРБ, мг/л	Контроль	3,5±0,2	3,0	4,0	–	–	–	–
	До	27,8±6,2	14,6	41,0	19,274	0,000	–	–
	После	11,2±5,3	0,2	22,5	2,623	0,115	4,111	0,052
РФ, МЕ/мл	Контроль	13,5±0,4	12,7	14,3	–	–	–	–
	До	23,3±6,9	8,6	38,0	2,544	0,120	–	–
	После	14,9±2,9	8,7	21,0	0,280	0,600	1,277	0,267
АНА, МЕ/мл	Контроль	0,29±0,07	0,14	0,43	–	–	–	–
	До	0,70±0,11	0,46	0,94	11,045	0,002	–	–
	После	0,34±0,06	0,22	0,46	0,356	0,555	8,230	0,007
АЦЦП, Ед/мл	Контроль	9,6±0,5	8,6	10,6	–	–	–	–
	До	20,3±4,2	11,4	29,3	8,082	0,008	–	–
	После	11,3±2,2	6,5	16,0	0,657	0,423	3,648	0,066
ИЛ-6, пг/мл	Контроль	2,80±1,47	0,27	5,87	–	–	–	–
	До	14,53±4,67	4,58	24,47	6,871	0,013	–	–
	После	4,54±1,40	1,56	7,53	0,714	0,404	4,195	0,049
IgG, г/л	Контроль	9,5±0,4	8,5	10,4	–	–	–	–
	До	12,3±0,7	10,9	13,7	13,165	0,001	–	–
	После	9,4±0,5	8,4	10,4	0,007	0,934	12,283	0,001
IgM, г/л	Контроль	1,40±0,22	0,93	1,86	–	–	–	–
	До	3,69±0,23	3,21	4,18	51,510	0,000	–	–
	После	2,95±0,24	2,45	3,45	22,825	0,000	5,144	0,031
IgA, г/л	Контроль	1,31±0,12	1,06	1,56	–	–	–	–
	До	2,01±0,23	1,53	2,50	8,343	0,007	–	–
	После	1,49±0,10	1,28	1,70	1,300	0,262	4,391	0,045
IgE, г/л	Контроль	31,7±3,2	25,0	38,3	–	–	–	–
	До	129,3±23,7	78,8	179,7	20,810	0,000	–	–
	После	57,7±8,9	38,6	76,7	8,912	0,005	8,007	0,008

Таблица 3.30 - Характеристика показателей во 2 группе ЮРА до и после лечения тоцилизумабом

Показатель	2 группа	m±SD	95% ДИ		F	p	F <sub>1</sub>	p <sub>1</sub>
			нижняя граница	верхняя граница				
Лейкоциты	Контроль	6,4±0,3	5,8	7,0	–	–	–	–
	До	14,4±1,7	10,8	18,0	23,685	0,000	–	–
	После	12,2±1,7	8,6	15,9	12,214	0,001	0,810	0,374
Нейтрофилы	Контроль	5,21±0,32	4,54	5,88	–	–	–	–

	До	9,61±1,54	6,35	12,87	8,572	0,006	–	–
	После	6,65±0,84	4,88	8,43	2,775	0,104	2,822	0,102
Тромбоциты	Контроль	258,3±10,9	235,5	281,1	–	–	–	–
	До	494,8±35,8	405,0	584,6	31,832	0,000	–	–
	После	453,8±59,8	378,3	529,3	29,851	0,000	0,542	0,467
Эритроциты	Контроль	4,70±0,04	4,61	4,79	–	–	–	–
	До	4,46±0,13	4,19	4,73	3,365	0,075	–	–
	После	4,67±0,08	4,50	4,85	0,093	0,762	1,936	0,173
Гемоглобин	Контроль	12,6±0,1	12,4	12,7	–	–	–	–
	До	10,7±0,4	9,8	11,7	18,353	0,000	–	–
	После	11,1±0,4	10,3	11,9	14,236	0,001	0,404	0,529
СОЭ	Контроль	8,9±0,9	6,9	10,8	–	–	–	–
	До	42,4±10,2	21,0	63,9	12,056	0,001	–	–
	После	26,9±5,2	16,0	37,9	13,021	0,001	1,844	0,183
СРБ, мг/л	Контроль	3,5±0,2	3,0	4,0	–	–	–	–
	До	32,0±8,3	14,5	49,5	13,188	0,001	–	–
	После	23,5±6,6	9,5	37,4	10,093	0,003	0,653	0,425
РФ, МЕ/мл	Контроль	13,5±0,4	12,7	14,3	–	–	–	–
	До	23,5±6,0	10,8	36,1	3,076	0,088	–	–
	После	15,2±2,7	9,4	21,0	0,402	0,530	1,586	0,217
АНА, МЕ/мл	Контроль	0,29±0,07	0,14	0,43	–	–	–	–
	До	0,66±0,12	0,41	0,91	7,825	0,008	–	–
	После	0,35±0,05	0,24	0,46	0,587	0,449	5,580	0,024
АЦП, Ед/мл	Контроль	9,6±0,5	8,6	10,6	–	–	–	–
	До	18,3±3,7	10,6	26,1	6,197	0,018	–	–
	После	15,6±3,1	9,2	22,1	4,212	0,047	0,325	0,572
ИЛ-6, пг/мл	Контроль	2,80±1,47	0,27	5,87	–	–	–	–
	До	13,53±3,23	6,72	20,35	9,792	0,003	–	–
	После	8,72±2,34	3,78	13,67	4,789	0,035	1,453	0,236
IgG, г/л	Контроль	9,5±0,4	8,5	10,4	–	–	–	–
	До	11,9±0,8	10,3	13,5	7,807	0,008	–	–
	После	10,4±0,5	9,3	11,5	1,809	0,187	2,579	0,118
IgM, г/л	Контроль	1,40±0,22	0,93	1,86	–	–	–	–
	До	3,81±0,23	3,33	4,30	57,384	0,000	–	–
	После	3,67±0,21	3,23	4,12	54,802	0,000	0,198	0,659
IgA, г/л	Контроль	1,31±0,12	1,06	1,56	–	–	–	–
	До	1,97±0,20	1,54	2,40	8,091	0,007	–	–
	После	1,94±0,16	1,61	2,28	10,457	0,003	0,007	0,932
IgE, г/л	Контроль	31,7±3,2	25,0	38,3	–	–	–	–
	До	122,1±26,7	65,8	178,3	12,586	0,001	–	–
	После	82,3±13,2	54,5	110,4	15,322	0,000	1,770	0,192

Примечание: статистическая значимость разницы по Фишеру с показателями контрольной группы (р) и до лечения (р<sub>1</sub>); 95% ДИ – 95% доверительный интервал; m±SD – среднее значение и стандартная ошибка.

До лечения у пациентов отмечалась высокая общевоспалительная

реакция (нейтрофильный лейкоцитоз, гипохромная анемия, тромбоцитоз, ускоренное СОЭ, высокая сывороточная концентрация СРБ, высокий уровень провосполительных цитокинов).

Терапия тоцилизумабом в 1 группе отразилась на достоверном снижении показателей анемизации - повышение уровня гемоглобина и эритроцитов, снижение числа тромбоцитов и лейкоцитов, снижение СОЭ. Уровень АЦЩ снижался с  $20,3 \pm 4,2$  до  $11,3 \pm 2,2$  (см. табл. 3.29).

Во первой группе снижение уровня тромбоцитов не значительное с  $531,4 \pm 59,8$  до  $453,8 \pm 59,8$ .

Во 2 группе статистически достоверной разницы показателей гуморальной и иммунологической активности не было, за исключение антинуклеарных антител (табл.3.30).

Комбинация тоцилизумаба с метотрексатом к концу первого года лечения способствовала снижению интенсивности боли, повысилась физическая активность (BP, VT, PF, RP), и ментальное здоровье (MH) (табл 3.47).

Таблица 3.31 - Динамика КЖ у детей с ЮРА при лечении, включающим комбинацию тоцилизумаба с метотрексатом (1 группа) и монотерапию метотрексатом (2 группа)

Качество жизни	1 группа (n=20)		2 группа (n=40)		Приращение КЖ	
	до лечения	после	до лечения	после	1 группа	2 группа
PF	$25,6 \pm 12,5$	$58,3 \pm 13,0^*$	$31,8 \pm 8,5$	$43,1 \pm 18,0$	32,7	11,3
RP	$28,4 \pm 16,8$	$65,5 \pm 12,3^*$	$35,7 \pm 12,6$	$48,1 \pm 19,2$	37,1	12,4
BP	$54,7 \pm 21,2$	$72,3 \pm 18,5^*$	$61,7 \pm 18,0$	$50,3 \pm 15,1$	17,6	-11,4
GH	$38,3 \pm 11,2$	$68,8 \pm 14,8^*$	$35,8 \pm 8,1$	$40,1 \pm 8,9$	30,5	4,3
VT	$38,9 \pm 9,8$	$52,1 \pm 21,2^*$	$40,2 \pm 10,3$	$42,0 \pm 9,8$	13,2	1,8
SF	$40,6 \pm 16,7$	$55,6 \pm 18,8$	$40,5 \pm 12,7$	$48,7 \pm 12,7$	15,0	8,2
RE	$32,0 \pm 17,2$	$55,3 \pm 19,2^*$	$33,0 \pm 16,2$	$50,2 \pm 14,4$	23,3	17,2
MH	$55,0 \pm 15,7$	$75,8 \pm 21,3^*$	$52,2 \pm 12,3$	$60,3 \pm 29,8$	20,8	8,1

Примечание:

\*- достоверность различий параметров КЖ после лечения <0,05



Рис. 3.24. Сравнительные показатели роста качества жизни у детей с хроническими воспалительными заболеваниями суставов при лечении, включающим комбинацию тоцилизумаба с метотрексатом (1 группа) и монотерапию метотрексатом (2 группа).

Как видно на рисунке у детей второй группы сохранялась интенсивность боли (BP= -11,4) и функциональные ограничения (PF=+32,7) (рис. 3.26).

#### *Заключение*

Таким образом, выбор базисной терапии (МТ или сульфасалазин) проводимой на ранней стадии НДА у детей, зависит от степени риска прогрессирования суставного синдрома. Назначение метотрексата при высоком риске прогрессирования заболевания позволяет предотвратить прогрессирование патологического процесса и улучшить исход заболевания.

В группе детей с НДА с высоким риском прогрессирования заболевания при раннем начале базисной терапии метотрексатом признаки прогрессирования заболевания наблюдались достоверно реже (21,2) в

сравнении с контролем (53,1  $P < 0,05$ ), полная клинико-лабораторная ремиссия наблюдалась в 2 раза чаще (36,3%) в сравнении с контролем (15,6) ( $P < 0,05$ ), в 75,7% случаев сохранялась полная функциональная активность, реже отмечались рентгенологические признаки деструкции суставов (24,2). Полное выздоровление отмечалось у 21,24% больных с НДА.

В группе больных детей с НДА с умеренным риском прогрессирования заболевания при условии ранней (в первые 4 недели) БПВТ сульфасалазином реже, чем в контрольной группе отмечалось прогрессирование заболевания (17, % против 33,3%), чаще наблюдалась клинико-лабораторная ремиссия (42,8% против 16,6 в контроле), реже формировались функциональные нарушения суставов (57,1% против 83,3%). Полное выздоровление наблюдалось у 42,85% с НДА.

Раннее начало терапии ювенильных артритов, лечение до достижения клинической эффективности (недопущения необратимых поражений суставного синдрома и полиорганных поражений) влияют на исход болезни.

Сроки наступления ремиссии в первой группе составили в среднем —  $2,8 \pm 1,5$  месяца, продолжительность ремиссии в среднем —  $19,7 \pm 1,7$  месяцев.

Во второй группе суставной формы ЮРА сроки наступления ремиссии составили  $6,9 \pm 1,1$ , продолжительность ремиссии  $2,3 \pm 1,5$  месяца.

Своевременная и длительная базисная терапия при ЮРА отражается на достоверном приращении КЖ по всем параметрам, связанного с снижением болевого синдрома, улучшением общего и физического состояния здоровья, функционального состояния.

Проведённые исследования, демонстрируют существенные преимущества новой стратегии перед традиционными подходами в терапии пациентов с ювенильным ревматоидным артритом.

### 3.5. Медико-экономическая эффективность различных схем базисной терапии хронических воспалительных заболеваний суставов у детей

Оценивалась затратная стоимость терапии хронических воспалительных заболеваний суставов у детей с использованием различных схем базисной терапии.

Проводился подсчет прямых и непрямых затрат при годовом наблюдении.

Затраты на лекарственные препараты рассчитывались на основе средних цен по Кыргызстану (табл.3.48).

Таблица 3.32 - Расчет потребности и стоимости препаратов для базисной терапии на 6 месяцев

Препарат	Потребность за 6 мес.	Стоимость на 6 мес.
Метотрексат (МТ)	Средняя потребность 312,5 мг	4000 сом
Сульфасалазин	Средняя потребность 270 г	3272, 72 сом
Азатиоприн	18 г	2000 сом
Циклоспорин А (сандиммун неорал)	9 г	9000 сом
Тоцилизумаб	10 флаконов 4 мл-80 мг	187 644 сом

Новый биологический агент тоцилизумаб оказался сравнительно более дорогим, чем обычные препараты базисной терапии ЮРА, что позволило изучить более подробно клиническую и экономическую эффективность различных схем базисной терапии (табл. 3.49).

Таблица 3.33 - Влияние различных схем базисной терапии на КЖ детей с суставной формой ЮРА в 1 группе через 12 месяцев лечения

Базисная терапия	Приращение КЖ (баллы)	Продолжение использования	Замена препарата или переход на
------------------	-----------------------	---------------------------	---------------------------------

		препарата (%)	другую схему (%)
Монотерапия МТ	19,5	30,0	70,0
МТ+СА	23,5	65,0	35,0
МТ+ЦсА	24,6	65,0	35,0
МТ+П	19,2	25,0	75,0
МТ+ГКС	26,5	20,0	80,0
МТ+Тоцилизумаб	33,8	98,0	2,0

Наиболее интенсивной приращение КЖ наблюдалось у пациентов с суставной формой ЮРА при использовании комбинированной терапии МТ+тоцилизумаб (+33,8), которая назначалась преимущественно при неэффективности монотерапии МТ или в комбинации с плаквенилом. Умеренная клиническая эффективность наблюдалась при моно-олигоартритах при использовании комбинации МТ+ СА и МТ+ЦсА, приращение КЖ +23,5 и +24,6, соответственно (табл.3.33).

При системной форме ЮРА комбинированная терапия МТ была малоэффективна, приращение КЖ было не значимым (+8,6 - +12,7) (табл. 3.50). Подключение в схему базисной терапии тоцилизумаба в сочетании с метотрексатом и в некоторых случаях с ГКС терапией позволило повысить КЖ этой категории пациентов.

Таблица 3.34 - Влияние различных схем базисной терапии на КЖ детей с системной формой ЮРА в 1 группе через 12 месяцев лечения

Препарат	Приращение КЖ	Продолжение использования препарата (%)	Замена препарата или переход на другую схему (%)
МТ+СА	8,6	-	100,0
МТ+ЦсА	10,2	5	95,0
МТ+ДП	12,7	5,0	95,0
МТ+Тоцилизумаб	45,5	95,0	.5,0
МТ+Тоцилизумаб+ ГКС	43,1	92,0	8,0
ГКС +МТ	20,4	5,0	95,0

Суммарные годовые затраты больного ЮРА в зависимости от КЖ (SF-36) представлены в табл. 3.35. Как видно из таблицы, чем выше уровень приращения КЖ, тем более выше затраты на медицинское обеспечение больного ЮРА.

Таблица 3.35 - Суммарные годовые затраты больного ЮРА

Приращение КЖ (SF-36)	Количество больных	Затраты (среднее, сом)	Стандартное отклонение
<10,27	188	39 131,81	1,19
10,28-28,7	212	48 760,9	1,13
>28,8	20	60 155,45	0,93

Наибольшее приращение КЖ отмечено при использовании ЛДС1 в сравнении с ЛДС2 при суставной форме в 2,8 раз, при системной форме – в 3,22 раза (табл. 3.52).

Таблица 3.36 - Приращение качества жизни детей с ЮРА при использовании альтернативных лечебно-диагностической схем

Группа больных	ЛДС1	ЛДС2	ЛДС1/ЛДС2
ЮРА суставная форма	28,8	10,27	2,80
ЮРА системная форма	22,9	7,11	3,22
ЮРА (всего)	25,85	8,69	2,97

Расходы на лечение в 1 группе за 6 месяцев достоверно превышали расходы 2 группы преимущественно за счет лечебно-диагностического процесса (медикаменты, диагностические процедуры, ортопедические манипуляции (96,09%) (табл. 3.34). Во 2 группе преобладали расходы за счет длительности пребывания больного в стационаре (расходы на койка-дни) (82,58%) (табл. 3.53, 3.35).

Таблица 3.37 - Общие издержки (в сомах) связанные с лечением больного ЮРА

Общие издержки (расходы в сомах)	ЮРА	
	1 группа	2 группа
Медикаменты	191 644	39 131,81
Физиотерапевт.методы	368	421,4
Лабораторные исследования	1290,5	4823,0
Функциональные, инструментальные	645,0	1939,5
Ортопедические приспособления, манипуляции	115,0	2675,4
Консультации специалистов	660	820,5
Оплата труда мед. работников	4286,7	64 286,7
Питание в стационаре	2322,0	28 267,2
Коммунальные услуги ЛПУ	1141,0	8141,0
Транспортные и прочие	86,2	544,3
Всего	200 558,4	122 583,61

Таблица 3.38 - Соотношение издержек, вызванных лечебно-диагностическим процессом и расходами на койка-дни

Группы	Лечебно-диагностический процесс		Койка дни стоимость		Всего сом
	сом	%	сом	%	
1	192 722,5	96,09	7835,9	3,9	200 558,4
2	21 344,41	17,41	101239,2	82,58	122 583,61

Для оценки медико-экономической эффективности различных стратегий базисной терапии был оценен показатель затратности на единицу приращения качества жизни (табл. 3.55).

Таблица 3.39 - Медико-экономическая эффективность систем, ориентированных на недопущение необратимых последствий ювенильного ревматоидного артрита, включающая агрессивную базисную терапию в первые 3 месяца от начала заболевания и постановки диагноза, «лечение до достижения цели», «максимальный эффект на затрачиваемые ресурсы».

Параметры	1 группа ЮРА	2 группа ЮРА
Удельные прямые затраты	200 558,4	122 583,61
Приращение качества жизни	25,85	8,69
Удельные затраты на единицу приращения качества жизни	7758,54	14 106,28
МЭЭ ЛС1/ЛС2	5,4	

Как видно из приведенных данных лечение, ориентированное на недопущение необратимых последствий ювенильного ревматоидного артрита, включающая агрессивную базисную терапию в первые 3 месяца от начала заболевания и постановки диагноза, «лечение до достижения цели», «максимальный эффект на затрачиваемые ресурсы» имеет меньшую затратную стоимость (7758,54 сом), в сравнении с альтернативной стратегией в лечении. Эффективность лечения в первой группе в 5,4 раза превышала эффективность лечения во второй группе.

#### *Заключение*

Программа лечения, ориентированная на недопущение необратимых последствий ювенильного хронического артрита, включающего агрессивную базисную терапию в первые 3 месяца от начала заболевания и постановки диагноза, «лечение до достижения цели», «максимальный эффект на затрачиваемые ресурсы».

## ВЫВОДЫ

1. За последние 25 лет в Кыргызской Республике отмечен рост болезненности (с 378,6 до 520,0 на 100 000 населения (+36,98%) и заболеваемости БКМС у детей (с 167,7 до 278,9 на 100 000 (+66,58%). Прогнозируется рост инвалидности в детском возрасте в связи с хроническими артритами ( $y = 2,0368x + 120,68$   $R^2 = 0,11439$ ) и сохранение высоких финансовых расходов, связанных с затратной стоимостью лечения на госпитальном уровне.

2. Ранговая значимость факторов риска прогрессирования процесса при хронических воспалительных заболеваниях суставов зависит от формы заболевания: при раннем или недифференцированном артрите преобладают имеют утренняя скованность (ПК=63,85), артралгии (ПК=44,0) и субклинический синовит (ПК=33,49); при суставной форме ЮРА - поражение глаз (ПК=143,7), симметричное поражение лучезапястных и межфаланговых суставов рук, серопозитивность по РФ и генетическая предрасположенность по HLA антигенам; при системной форме ЮРА - стойкая сыпь (ПК=170,1), симметричное поражение различных суставов, предрасположенность по системе HLA (ПК=87,6).

3. Адаптивные типы отношения к болезни, чаще наблюдаемые у детей с ревматоидным артритом, коррелируют с высоким уровнем общего здоровья (GH  $r=0,7$ ), социальной активностью (SF  $r=0,8$ ), суммарным психологическим показателем здоровья (MHs  $r=0,8$ ). Дезадаптивные типы, чаще наблюдаемые у больных ювенильным идиопатическим артритом, слабо влияют на социальную активность (SF  $r=0,1$ ), ролевое функционирование (RF  $r=0,2$ ), общее здоровье (GH  $r=0,2$ ), и определяют высокое восприятие боли (BP  $r=0,6$ ) и низкий уровень жизнедеятельности (RE  $r=0,5$ ).

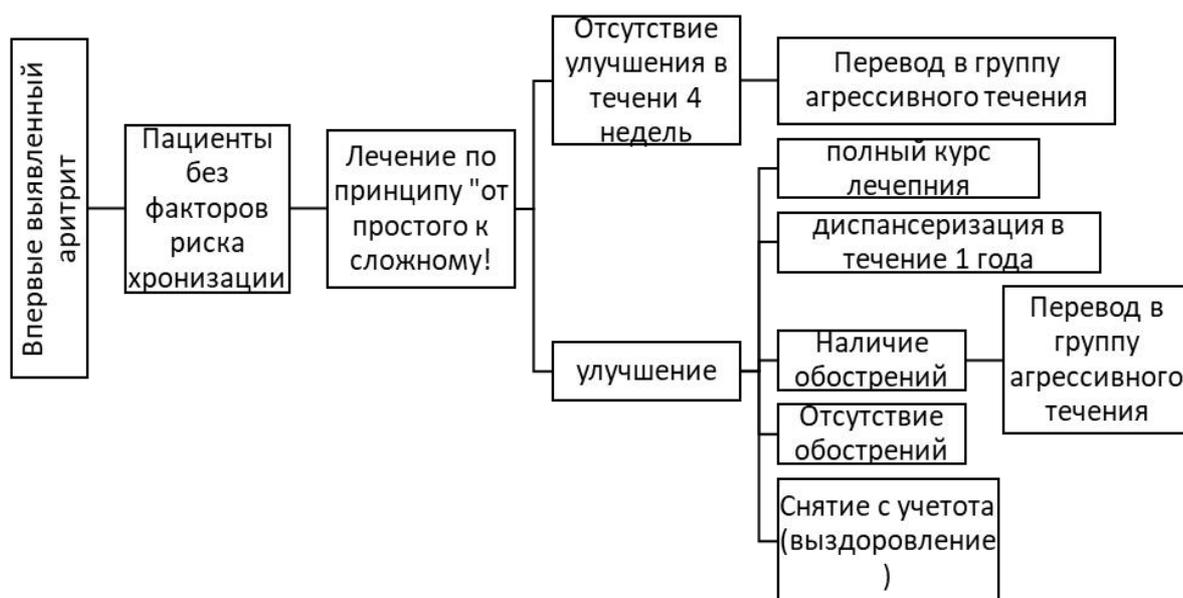
4. Использование при раннем недифференцированном артрите с высоким риском прогрессирования в качестве иммуносупрессивной терапии -

метотрексата и при умеренном риске прогрессирования – сульфасалазина, способствует снижению темпов формирования рентгенологической деструкции и прогрессирования, обеспечивает клинико- лабораторную ремиссию (39,7%), снижает риск инвалидизации (17,6%), полное выздоровление возможно у 70,5-21,24% больных.

5. Раннее начало лечения хронических болезней суставов, лечение до «достижения цели» с использованием генно-инженерных базисных препаратов в 5,4 раза эффективнее, чем традиционная стратегия лечения (от «простого к сложному») за счет уменьшения темпов прогрессирования заболевания, сокращения числа обострений, удлинения ремиссии, снижения инвалидизации.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Врачам первичного звена, педиатрам, ревматологам рекомендуется использовать в клинической практике метод оценки качества жизни с помощью общего SF-36 для комплексной оценки состояния здоровья больных хроническими артритами.
2. Для повышения эффективности терапии, включающей психологическую поддержку детей с ЮРА и ЮИА, предложено изучение у детей с РБ отношения к болезни по экспериментально-психологической методике «Тип отношения к болезни», что позволит повысить эффективность терапии с включением в комплексное лечение психологическую поддержку.
3. Предложена модель эффективной медицинской помощи детям с хроническим заболеванием суставов, реализация которой обеспечит повышение качества их жизни.
4. Использование методов фармако-экономического анализа позволяет оценить реальные затраты на лечение больных хроническими артритами и тем самым рационально использовать материальные ресурсы.



**Алгоритм ведения детей, больных ювенильным артритом**



### Алгоритм ведения детей, больных хроническими воспалительными заболеваниями суставов (ЮИА, ЮХА, ЮРА)

#### Факторы риска прогрессирования воспалительных заболеваний суставов у детей

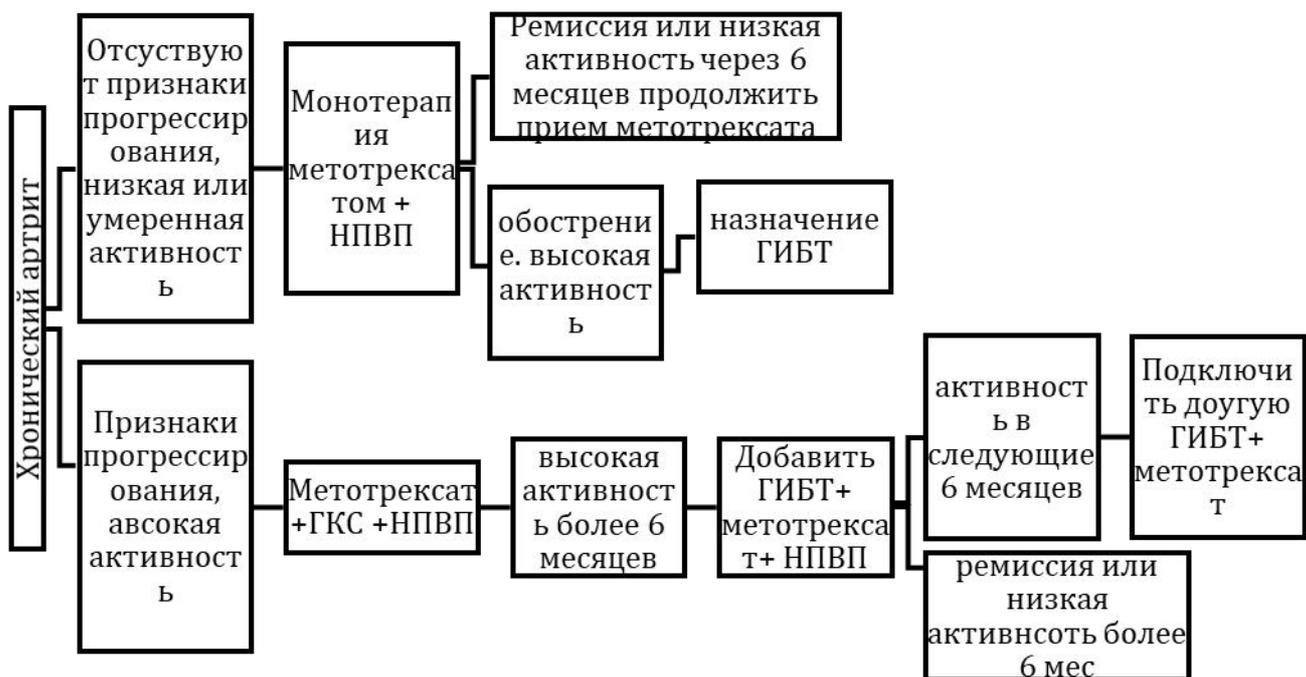
Ранний недифференцированный артрит (до 6 недель)	Суставная форма хронических воспалительных заболеваний суставов	Системная форма хронических воспалительных заболеваний суставов
<ul style="list-style-type: none"> <li>● утренняя скованность, артралгии,</li> <li>● субклинический синовит,</li> <li>● реже артрит,</li> <li>● серопозитивность, наследственная предрасположенность</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● поражение глаз, симметричное поражение суставов,</li> <li>● ранняя деструкция,</li> <li>● серопозитивность по РФ,</li> <li>● подавление супрессорной и хелперной активности Т-лимфоцитов,</li> <li>● генетическая предрасположенности по HLA антигенам.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● стойкая сыпь,</li> <li>● симметричное поражение суставов,</li> <li>● ранние признаки деструкции,</li> <li>● высокий ЦИК,</li> <li>● подавление супрессорной активности Т-лимфоцитов.</li> <li>● предрасположенность по системе HLA</li> </ul>
Признаки прогрессирования характерные для всех форм воспалительных		

заболеваний суставов у детей

- иммунологические сдвиги,
- ранними признакам рентгенологической деструкции,
- функциональные нарушения,
- проявлениями местной активности,
- ранними признаками генерализации,
- дезадаптивный тип отношения пациента к болезни.



**Рекомендуемая схема лечения ребенка с ранним «недифференцированным» артритом**



**Рекомендуемая схема лечения детей с хроническими воспалительными заболеваниями суставов**

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Алексеева, М. В.** Экономическая оценка эффективности лекарственной терапии (фармакоэкономический анализ). [Текст] / М. В. Алексеева, П.А., Воробьев, В.Б. Герасимов. - Москва, 2000: 13-33, 80.
2. **Амирджанова, В. Н.** Валидация индекса функциональной активности пациента ревматоидным артритом (PAS) [Текст] / В.Н. Амирджанова, О.М. Фоломеева, Ш. Эрдес // Научно-практическая ревматология. – 2007. – Т. 45, № 4. – С. 89-96. DOI: 10.14412/1995-4484-2007-89-96.
3. Анализ фармакотерапии больных ревматоидным артритом в Рязанской области [Текст] / Н.К. Заигрова [и др.] // Сочетанная патология в клинической практике: сб. науч. тр., посвящ. 70-летию кафедры факультетской терапии / едкол. О.М. Урясьев, А.В. Соловьева, Ю.А. Панфилова; РязГМУ. – Рязань, 2013. – Вып. 2. – С. 59-61.
4. **Багирова, В. Д.** Актуальность фармакоэкономических исследований для оптимизации рынка лекарственных препаратов [Текст] / В.Д. Багирова, Н.А. Колганова, К.А. Раздобарин // Российский биомедицинский журнал - 2005. - Т. 6. - С. 500-507.
5. **Балабанова, Р.М.** Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012–2013 гг. [Текст] / Р.М. Балабанова, Ш.Ф. Эрдес // Научно-практическая ревматология. – 2015. – Т. 53, № 2. – С. 120–124.
6. **Баранов, А. А.** Ювенильный артрит [Текст]: клинические рекомендации для педиатров / А.А. Баранов, Е.И. Алексеев. - М.: Педиатрия, 2013. – 120 с.
7. **Белов, Б. С.** Генно-инженерные биологические препараты и инфекции у больных ревматоидным артритом: современное состояние проблемы [Текст] / Б. С. Белов, Е. Л. Насонов // Рус. мед. журн. – 2009. – Т.17, № 21. – С.1418-1425.
8. **Бат, Н. М.** Теоретические основы формирования системы управления на региональном уровне качеством лекарственной помощи больным туберкулезом [Текст]: автореф. дис. ... д-ра фармац. наук: 15.00.01 / Н.М. Бат. - Пятигорск, 2004. - 41с.
9. **Бекетов, А. С.** Применение анализа «затраты-эффективность» для выбора препаратов из группы аналогов [Текст] / А.С. Бекетов // Качественная клинич. практика. - 2002. - № 2. - С. 49-52.
10. **Белоусов, Ю. Б.** Перспективные направления в лечении сердечной недостаточности [Текст] / Ю.Б. Белоусов, А.А. Упницкий, Н.Ю. Ханина // Качественная клинич. практика. - 2006. -№ 1. - С. 2-9.
11. **Белоусов, Ю.Б.** Фармакоэпидемиологический анализ как один из путей улучшения оказания лекарственной помощи [Текст] / Ю.Б. Белоусов, С.К.

- Зырянов, Т.М. Дмитрюк // Человек и лекарство: тез. докл. 10 Рос. нац. конгр. 19-23 апр. 2003 г. - М., 2003. - С. 12 - 13.
- 12. Васькова, Л. Б.** Эффективность использования мелатонина при лечении гипертонии [Текст] / Л.Б. Васькова, Н.З. Мусина // Фармация. - 2006. - № 5. - С. 26-28.
- 13. Воробьев, П. А.** Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управление качеством медицинской помощи) [Текст] / П.А. Воробьев, М.В. Авксентьева, А.С. Сура М.: Ньюдиамед, 2004. - 404 с.
- 14. Герасимов, В. Б.** Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология практика приемлемых решений [Текст] / В. Б. Герасимов, А.Л. Хохлов, О. И. Карпов. - 2005. - 351 с.
- 15. Герасимов, В. Б.** Методология клинико-экономического анализа в гематологии (социально-гигиеническое исследование) [Текст]: автореф. дис... д-ра. мед. наук/ В.Б. Герасимов. - М., 2001.
- 16. Герасимов, В. Б.** Современное состояние клинико-экономического анализа в гематологии [Текст] / В.Б. Герасимов // Проблемы стандартизации в здравоохранении. - 2001. - № 2. - С.41-46.
- 17. Горохова, С. Г.** Клинико-экономические аспекты лечения артериальной гипертонии: по данным исследования ALLHAT [Текст] / С.Г. Горохова // Качественная клиническая практика. - М. - 2003. - № 2. - С.65-70.
- 18. Гурович, И. Я.** Фармакоэкономический прогноз пятилетнего лечения рисполептом (рисперидоном) субпопуляции больных шизофренией с частыми стационариваниями [Текст] / И. Я. Гурович, Е. Б. Любов // Соц. и клинич. психиатрия. - 2002. - Т. 12, №1. - С. 27-34.
- 19. Дадыкина, И. С.** Генно-инженерные биологические препараты в терапии остеопороза у больных ревматоидным артритом [Текст] / И.С. Дадыкина, П.С. Дадыкина, Е.Л. Насонов // Остеопороз и остеопатии. - 2013; 16 (2):12-17. - <https://doi.org/10.14341/osteo2013212-17>.
- 20. Доценко, С. С.** Клинико-лабораторные предикторы эффективности базисной терапии при ревматоидном артрите [Текст] / С. С. Доценко, Л. Н. Шилова // Фарматека. - 2017. - № 19. - С. 53-56.
- 21. Древаль, Р. О.** Оценка влияния на бюджеты системы здравоохранения применения отечественного биоаналога ритуксимаба при лечении пациентов с ревматоидным артритом [Текст] / Р.О. Древаль // Современная ревматология. - 2018. - Т. 12, № 2. - С. 58-63.
- 22. Жукова, Н. В.** Объем и характер лабораторных исследований у госпитализированных больных по поводу ревматоидного артрита [Текст] / Н.В. Жукова // Рос. медико-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова. - 2011. - №

1. – С. 54-58. 5.
- 23. Зинчук, И. Ю.** Социальное бремя ревматоидного артрита [Текст] / И.Ю. Зинчук, В.Н. Амирджанова // Научно-практическая ревматология. – 2014. – Т. 52, № 3. – С. 331–335.
- 24. Зотова, Л. А.** Нестероидные противовоспалительные препараты в современной клинической практике: фокус на безопасность [Текст] / Л.А. Зотова, В.С. Петров // Наука молодых – Eruditio Juvenium. – 2015. – № 1. – С. 25–30.
- 25. Каневская, М. З.** Метотрексат в лечении ревматических заболеваний [Текст] / М.З. Каневская, С.В. Гурская // Современная ревматология. – 2013. – № 4. – С. 47–53.
- 26.** Клинические рекомендации по диагностике и лечению ревматоидного артрита [Текст]. – М., 2013. – 18 с.
- 27. Киселев, Е. Г.** Клинико-экономическая эффективность хирургической реабилитации больных с новообразованиями и дефектами головы и шеи [Текст]: дис... канд. мед. наук / Е.Г. Киселев, 2006.
- 28. Куликов, А. Ю.** Фармакоэкономические аспекты применения различных схем иммуносупрессивной фармакотерапии после трансплантации почки- Фармакоэкономика [Текст] А.Ю. Куликов // Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2008. - Том 1, №1. -С. 12-17.
- 29. Козловский, И. В.** Уланова Е.А. Многопрофильная оценка качества жизни больных ревматоидным артритом с расстройствами тревожного ряда [Текст] / И.В. Козловскимй, Е.А. Уланова // Тез. докл. III Съезда ревматологов России. Рязань: научно-практическая ревматология. - 2001, 2: 55.
- 30. Колпакова, Е. В.** Качество жизни и артериальная гипертония: роль оценки качества жизни в клинических исследованиях и практической деятельности врача [Текст] / Е.В. Колпакова // Тер. Арх. - 2000, 72 (4):71-74.
- 31.** Лечение ревматоидного артрита «до достижения цели» (Treat to target): пересмотр рекомендаций (Международная экспертная группа/2014) [Текст] [и др.] // Современная ревматология. – 2016. – Т.10, № 3. – С. 95-100.
- 32. Лиля, А. М.** Социально-экономические аспекты лечения ревматических болезней [Текст] / А.М. Лиля // Русский медицинский журнал. - 2001; 23: 1033-1036.
- 33. Леонова, М. В.** Первое Российское фармакоэпидемиологическое исследование артериальной гипертонии [Текст] / М.В. Леонова, Д.Ю. Белоусов // Качественная клинич. практика. - 2002. - № 3. - С. 11-17.
- 34. Ломакин, А. В.** Оптимизация лекарственной помощи больным лекарственно- устойчивым туберкулезом на основе фармакоэкономических и фармакоэпидемиологических исследований [Текст]: дис... канд. фармац.

Наук / А.В. Ломакин. – 2009.

35. **Ломакин, А. В.** Обзор зарубежных фармакоэкономических исследований лекарственно-устойчивого туберкулеза [Текст] / А.В. Ломакин // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сборник научных трудов. - Пятигорск, 2008. - Вып. 63. - С. 615-616.
36. **Лопатин, П. В.** Методики фармакоэкономических исследований [Текст] / П.В. Лопатин // Фармация. - 2000. - Т.49, №5-6. - С. 34-35.
37. **Малиевский, В. А.** Качество жизни детей с ювенильными идиопатическими артритами [Текст] / В.А. Малиевский // Вопросы современной педиатрии. -2006. - Т. 5, № 2. - С. 5-11.
38. **Малиевский, В. А.** Ювенильные хронические артриты: отношение родителей к болезни ребенка [Текст] / В.А. Малиевский // Научно-практическая ревматология. - 2005. - № 3. - С. 304.
39. **Моисеев, В. С.** Ранний ревматоидный артрит: лучшая схема фармакотерапии (исследование) BeST [Текст] / В.С. Моисеев, Л.В. Козловская // Клинич. фармакология и терапия. – 2009. – № 1. – С.56-60.
40. **Муравьев, Ю. В.** Рациональное лечение ревматоидного артрита [Текст] / Ю.В. Муравьев // Фарматека. – 2013. – № 19. – С. 104-107.
41. **Насонова, В.А., Фоломеева О.М.** Медико-социальное значение XIII класса болезней для населения России [Текст] / В.А. Насонова, О.М. Фоломеева // Научно-практическая ревматология. - 2001; 1: 711.
42. **Насонова, В. А.** О всемирной декаде костно-суставных заболеваний 2000-2010 [Текст] / В.А. Насонова, Ш. Эрдес // Научно-практическая ревматология. - 2000; 4: 14-16.
43. **Насонов, Е. Л.** Лечение ревматоидного артрита 2012: место метотрексата [Текст] / Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2012. – № 2 (Приложение 1). – С. 1–24.
44. **Насонов, Е. Л.** Метотрексат при ревматоидном артрите – 2015: новые факты и идеи [Текст] / Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2015. – Т. 53, № 4. – С. 421-33.
45. **Насонов, Е. Л.** Новые аспекты фармакотерапии ревматоидного артрита - блокада ко-стимуляции Т-лимфоцитов [Текст] / Е.Л. Насонов // Рус. мед. журн. – 2009. – Т.17, № 3. – С.150-155.
46. **Насонов, Е. Л.** Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: тофацитиниб [Текст] / Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2014. – Т. 52, № 2. – С. 209-21. doi: 10.14412/1995-4484-2014- 209-221.
47. **Насонов, Е. Л.** Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место метотрексата [Текст] / Е.Л. Насонов, Д.Е. Каратеев, Н.В. Чичасова // Научно-практическая ревматология. – 2014. – Т. 52, № 1. –

С. 8-26: doi: 10.14412/1995-4484-2014-8-26.

48. **Насонов, Е. Л.** Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013) – место глюкокортикоидов [Текст] / Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2015. – Т. 53, № 3. – С. 238-50: doi: 10.14412/1995-4484-2015-238-250.
49. **Насонов, Е. Л.** Перспективы фармакотерапии ревматоидного артрита: новые возможности и рекомендации [Текст] / Е.Л. Насонов // Терапевт. арх. – 2016. – Т. 88, № 12. – С. 4-10.
50. **Насонов, Е. Л.** Рекомендации EULAR по диагностике и лечению раннего артрита: 2016 [Текст] / Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2017. – Т. 55, № 2. – С. 138-150.
51. **Насонов, Е. Л.** Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита – 2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы [Текст] / Е.Л. Насонов, Д.Е. Каратеев, Н.В. Чичасова // Научно-практическая ревматология. – 2013. – Т. 51, № 6. – С. 609-22: doi: 10.14412/1995-4484-2013-609-22.
52. **Насонов, Е. Л.** Фармакотерапия ревматоидного артрита: российские и международные рекомендации [Текст] / Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2016. – Т. 54, № 5. – С. 557-571.
53. **Насонов, Е. Л.** Фармакотерапия ревматоидного артрита в начале XXI века: российский и международный опыт [Текст] / Е.Л. Насонов, Д.Е. Каратеев, Г. В. Лукина // Терапевт. арх. – 2013. – Т. 85, № 8. – С. 20-28.
54. **Насонов, Е. Л.** Фармакотерапия ревматоидного артрита в эру генно-инженерных биологических препаратов [Текст] / Е.Л. Насонов // Терапевт. арх. – 2007. – Т. 79, № 5. – С. 5-8.
55. **Новик, А. А.** Оценка влияния заболевания на качество жизни больных ревматоидным артритом [Текст] / А.А. Новик, Т.И. Ионова // Руководство по исследованию качества жизни. - 2002: 19, 38, 174-175.
56. **Новик, А. А.** Культурная и языковая адаптация опросника [Текст] / А.А. Новик, Т.И. Ионова // Руководство по исследованию качества жизни. - 2002: 41.
57. **Новик, А. А.** Концепция исследования качества жизни в медицине [Текст] / А.А. Новик, Т.И. Ионова, П. Кайнд - Санкт-Петербург. - 1999: 8.
58. **Новик, А. А.** Оценка качества жизни больного в медицине [Текст] / А.А. Новик, С.А. Матвеев, Т.И. Ионова // Клин, мед. - 2000, 78 (2): 10-13.
59. **Новик, А. А.** Динамика показателей качества жизни больных ревматоидным артритом в процессе лечения [Текст] / А.А. Новик, Т.И. Ионова, Т.Г. Шемеровская // Тез. доклад. III Съезда ревматологов России; научно-практическая ревматология. - Рязань, 2001: 1 (3): 81.

60. Объективизация проявлений ревматоидного артрита, характеризующих его активность и прогрессирование. Метод количественной оценки выраженности эрозивного артрита и темпов его прогрессирования в суставах кистей и стоп [Текст] / А.А. Крель [и др.] // Вопросы ревматологии. – 1981. – № 3. – С. 11–50.
61. **Октябрьская, И. В.** Влияние средств базисной и биологической терапии на показатели клинической активности, качество жизни и психологический статус больных ранним ревматоидным артритом [Текст] / И.В. Октябрьская, И.Б. Беляева // Фарматека. – 2011. – № 9. – С. 75-79.
62. **Олюнин, Ю. А.** Оценка активности заболевания при ревматоидном артрите: рекомендации и практика [Текст] / Ю.А. Олюнин // Современная ревматология. – 2014. – № 2. – С. 15–20.
63. **Олюнин, Ю.А.** Ревматоидный артрит. Основной симптом и симптоматическая терапия [Текст] / Ю.А. Олюнин // Современная ревматология. – 2014. – № 4. – С. 54–59.
64. Открытое контролируемое рандомизированное 24-недельное сравнительное исследование инъекционной и таблетированной лекарственных форм метотрексата при ревматоидном артрите [Текст] / Ю.В. Муравьев [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2011. – № 5. – С. 58–61.
65. Оценка качества жизни как критерий эффективности восстановительного лечения при ревматоидном артрите [Текст] / Р.А. Грехов [и др.] // Клинич. медицина. – 2008. – № 7. – С. 39-42.
66. **Петрова, Н. Н.** Качество жизни больных ревматоидным артритом [Текст] / Н.Н. Петрова, Е.Г. Зоткип, Е.А. Можаровская, В.В. Васильев // Тез. докл. III Съезда ревматологов России: научно-практическая ревматология. - Рязань, 2001, 3: 88.
67. Перечень услуг и прейскурант цен на оказание платной медицинской помощи в соответствии с утвержденным Минздравом России и РАМН реестром на медицинские услуги для ГУ [Текст] // Институт ревматологии РАМН (вводится с 01.06.02 г).
68. **Петров, В. И.** Фармакоэкономические аспекты применения статинов при краткосрочной гиполипидемической терапии [Текст] / В.И. Петров, С.В. Недогода, А.В. Сабанов // Качественная клиническая практика. - 2003. - № 1. - С. 46-51.
69. Психологическая диагностика отношения к болезни [Текст]: пособие для врачей. СПб НИПНИ им. Бехтерева. - Санкт-Петербург. – 2005.
70. Рекомендации по применению базисных противовоспалительных препаратов и биологических агентов при ревматоидном артрите [Текст] //

- Клинич. фармакология и терапия. – 2009. – № 1. – С.38-43.
- 71. Решетько, О. В.** Оптимизация фармакотерапии больных с сердечно-сосудистой патологией на основании технологий фармакоэкономики и фармакоэпидемиологии [Текст]: автореф. дис... д-ра мед. наук. Волгоград / О.В. Решетько. - 2004. – 42 с.
- 72. Рощепкин, В. В.** Клинико-экономический анализ и оптимизация фармакотерапии больных лимфомой Ходжкина с диффузным остеопорозом [Текст]: дис... канд. мед. наук / В.В. Рощепкин. – 2006.
- 73.** Ранний ревматоидный артрит, проблемы диагностики и лечения. " Арава" в терапии ревматоидного артрита [Текст] // Научно-практическая конференция. -Санкт-Петербург, 2003.
- 74. Семернин, Е. Н.** Качество жизни, связанное со здоровьем: теория, методы и практика [Текст] / Е.Н. Семернин, Е.В. Шляхто, С.Н. Козлов, П.В. Мирошенков // Качественная клиническая практика. - 2001; 2: 50.
- 75. Снегирева, А. В.** Особенности психики у больных ревматоидным артритом [Текст] / А.В. Снегирева, И.С. Рунова, О.М. Кошман // Вестник РГМУ. - 2001, 2: 26.
- 76.** Современная практика лечения метотрексатом ревматоидного артрита [Текст] / Ю.В. Муравьев [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2012. – Т. 50, № 4. – С. 117–9.
- 77. Солохина, Т. А.** Качество жизни родственников психически больных [Текст] / Т.А. Солохина, Л.С., Шевченко, Ю.В. Сейку // Журн. неврол. психиатр, им. С.С. Корсакова. - 1998, 2: 59.
- 78. Сабанов, А. В.** Фармакоэкономический анализ применения антигипертензивных средств- новый путь оптимизации фармакотерапии гипертонической болезни [Текст]: автореф. дис... д-ра мед. наук / А.В. Сабанов. - Волгоград, 2004. - 43 с.
- 79. Смирнов, А. И.** Применение принципов фармакоэкономики для разработки стратегии лекарственной помощи инкурабельным онкологическим больным [Текст]: дис. канд. фармац. наук / А.И. Смирнов, 2004.
- 80. Страчунская, Е. Я.** Фармакоэкономика хронического патологического процесса [Текст] / Е.Я. Страчунская // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2007. - Том 9, № 2. – С. 176-186.
- 81. Уланова, Е. А.** Качество жизни при тревожных расстройствах у больных ревматоидным артритом [Текст] / Е.А. Уланова // Клиническая медицина. - 2001; 1: 47-49.
- 82.** Фармакогенетические критерии эффективности базисной противовоспалительной терапии ревматоидного артрита [Текст] / В.И.

- Коненков [и др.] // Терапевт. арх. – 2010. – Т. 82, № 12. – С. 56-61.
- 83. Фоломеева, О. М.** Медико-социальное значение ревматических болезней [Текст] / О.М. Фоломеева, Ш. Эрдес, В.А. Насонова // Тез. докл. III Съезда ревматологов России. - Рязань, 2001: научно-практическая ревматология, 2000; 3: 124.
- 84. Фоломеева, О. М.** Инвалидность населения России, обусловленная ревматическими болезнями [Текст] / О.М. Фоломеева, В.Н. Амирджанова, Е.О. Якушева // Росс. Ревматол. - 1999; 3: 70-79.
- 85. Хабриев, Р. У.** Критерии оценки эффективности и затрат при терапии ювенильного ревматоидного артрита [Текст]/ Р.У. Хабриев, И.Ю. Зинчук // IX Международный конгресс «Доказательная медицина основа современного здравоохранения». - Хабаровск ИПКСЗ. - 2010. - С. 138-140.
- 86. Хабриев, Р. У.** Актуальность фармакоэкономической оценки терапии ювенильного ревматоидного артрита [Текст] / Р.У. Хабриев, И.Ю. Зинчук // Фармакоэкономика современная фармакоэкономика и эпидемиология. – 2010. -№1. - С. 58-59.
- 87. Алексеева, Е. И.** Принципы патогенетической терапии тяжелых системных вариантов ювенильного ревматоидного артрита [Текст] / Е.И. Алексеева, И.Е. Шахбазян. - М., 2002.
- 88. Чичасова, Н. В.** Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита (2013): использование глюкокортикоидов [Текст] / Н.В. Чичасова // Современная ревматология. – 2014. – № 2. – С. 28–34.
- 89.** Экономика здравоохранения [Текст]: учеб. пособие / под науч. ред. М.Г. Колосницыной, И.М. Шеймана, С.В. Шишкина. - Гос. Университет Высшая школа экономики. - М.: ГУ ВШЭ. - 2008. – 479 с.
- 90. Ягудина, Р. И.** Современная методология анализа чувствительности в фармакоэкономических исследованиях. Фармакоэкономика [Текст] / Р.И. Ягудина. А.Ю. Куликов, И. В. Новиков // Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. -2010. – Т. 3, № 4. - С.8-12.
- 91. Ягудина, Р. И.** Характеристики источников финансирования лекарственной помощи больным ревматоидным артритом [Текст] / Р.И. Ягудина, Д.А. Борисов, А.В. Печенкин. И. Ю. Зинчук // Лекарственное обеспечение в России ISSN. - 2221-7428. - № 2012 - с.
- 92. Ягудина, Р. И.** Фармакоэкономический анализ применения генно-инженерных биологических препаратов при ювенильном ревматоидном артрите [Текст] / Р.И. Ягудина, И.Ю. Зинчук, А.Ю. Куликов // Фармакоэкономика современная фармакоэкономика и эпидемиология. – 2011. – Т. 4, №1. - С. 18-23.
- 93. Ягудина, Р. И.** Фармакоэкономический обзор зарубежных исследований

- применения ритуксимаба при лечении хронического лимфолейкоза. Фармакоэкономика [Текст] / Р.И. Ягудина // Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2009. – Т. 2. - № 3 -С. 29-33.
- 94. Ягудина, Р. И.** Анализ «стоимости болезни»: виды, методология, особенности проведения в Российской Федерации [Текст] / Р.И. Ягудина, И.Ю. Зинчук, М.М. Литвиненко // Фармакоэкономика современная фармакоэкономика и эпидемиология. – 2012. – Т. 5, №1 - С. 4.
- 95. Ягудина, Р. И.** Возможность переноса фармакоэкономических исследований из страны в страну. Фармакоэкономика. [Текст] / Р.И. Ягудина, А.Ю. Куликов, А.В. Тихомирова // Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2009. – Т. 2. - № 3. - С. 8-18.
- 96. Ягудина, Р. И.** Фармакоэкономический анализ лечения артериальной гипертензии препаратами бисопролола на стационарном и амбулаторном этапах. Фармакоэкономика [Текст] / Р.И. Ягудина // Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2009. - № 1. - С. 25-31.
- 97. Ягудина, Р. И.** Использование фармакоэпидемиологических методов в современной фармации [Текст]: учебное пособие / Р.И. Ягудина, С.Д. Юсупова, П.В. Назаренко. - М.: ММА им. И.М. Сеченова. - 2003 - 64 с.
- 98.** A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice [Text] / J.S. Smolen [et al.] // Rheumatology (Oxford). – 2003. – Vol. 42, No 2. – P. 244–57. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keg072>.
- 99. Amor, B.** Are classification criteria for spondylarthropathy useful as diagnostic criteria? [Text] / B/ Amor, M. Dougados. V. Lustrat. C. J. Menkes. H. Roux. C. Benhamou. F. Blotman. S. Pattin. J. B. Paolaggi, B. Duquesnoy // Rev. Rhum. Engl. Ed. - 1995; 62: 10–15.
- 100.** American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis, 2015 [Text] / J.A. Singh [et al.] // Arthritis Rheum. – 2016. – Vol. 68. – P. 1-26. doi: 10.1002/art.39489.
- 101.** Apps for people with rheumatoid arthritis to monitor their disease activity: A review of apps for best practice and quality [Text] / R. Grainger [et al.] // JMIR mHealth uHealth. – 2017. – Vol. 5, No 2. – P. e7. doi: 10.2196/mhealth.6956
- 102.** Assessing remission in clinical practice [Text] / M. Mierau [et al.] // Rheumatology (Oxford). – 2007. – Vol. 46, No 6. – P. 975–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kem007>.
- 103.** Association between health-related quality of life and clinical efficacy endpoints in rheumatoid arthritis patients after four weeks treatment with anti-inflammatory agents [Text] / H.G. Eichler [et al.] // Int J Clin Pharmacol Ther. – 2005. – Vol. 43, No 5. – P. 209–16. DOI: <http://dx.doi.org/10.5414/CP43209>.
- 104. Avci, A. B.** Biologicals in rheumatoid arthritis: current and future [Text] / A.B.

- Avci, E. Feist, G.R. Burmester // RMD Open. – 2015. – Vol. 1, No 1. – P. e000127. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000127.
- 105. Bourre-Tessier, J.** Methotrexate drug interactions in the treatment of rheumatoid arthritis: a systemic review [Text] / J. Bourre-Tessier, B. Haraou // J Rheumatology. – 2010. – Vol. 37. – P. 1416-21. doi: 10.3899/jrheum.090153.
  - 106. Burmester, G. R.** Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis [Text] / G.R. Burmester, J.E. Pope // Lancet. – 2017. – Vol. 389 (10086). – P. 2338-48. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31491-5
  - 107.** Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a populationbased study [Text] / H. Maradit-Kremers [et al.] // Arthritis Rheum. – 2005. – Vol. 52. – P. 722–32.
  - 108.** Cardiovascular disease is associated with extra-articular manifestations in patients with rheumatoid arthritis [Text] / O.D. Ortega-Hernandez [et al.] // Clin Rheumatol. – 2009. – Vol. 28. – P. 767-75. doi: 10.1007/s10067-009- 1145-8.
  - 109.** Cardiovascular effects of methotrexate in rheumatoid arthritis [Text] / T.V. Popkova [et al.] // Curr Med Chem. – 2015. – Vol. 22. – P. 1903-10.
  - 110.** Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis [Text] / D.H. Solomon [et al.] // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 1303-7. doi: 10.1161/01.CIR.0000054612. 26458. B2.
  - 111.** Cardiovascular risk factors in women with and without rheumatoid arthritis [Text] / D.H. Solomon [et al.] // Arthritis Rheum. – 2004. – Vol. 50. – P. 3444–9.
  - 112.** Caring for people with chronic conditions: a health system perspective [Text] / eds.: E. Nolte, M. McKee. – Berkshire, England: Open University Press, 2011. – 290 p.
  - 113.** Caveats to the use of parental methotrexate in the treatment of rheumatic disease [Text] / R.K. Moitra [et al.] // Rheumatology (Oxford). – 2005. – Vol. 44, No 2. – P. 256–7. Epub 2005 Jan 5.
  - 114. Choi, H. K.** A cost effectiveness analysis of treatment options for methotrexate-naive rheumatoid arthritis [Text] / H.K. Choi, J.D. Seeger, K.M. Kuntz // J Rheumatol. – 2002. – Vol. 29, No 6. – P. 1156–65.
  - 115.** Combined treatment of giant-cell arteriitis with methotrexate and prednisolon: a randomized, double blind, placebo controlled trial [Text] / J.A. Jover [et al.] // Ann Intern Med. – 2004. – Vol. 143. – P. 493–500.
  - 116.** Cost of illness in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and systemic lupus erythematosus in Germany [Text] / D. Huscher [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2006. – Vol. 65, No 9. – P. 1175–83.
  - 117. De Lauretis, A.** Review series: Aspects of interstitial lung disease: Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: How does it differ from IPF? How should the clinical approach differ? [Text] / A. De Lauretis, S. Veeraraghavan, E. Renzoni // Chron Respir Dis. – 2011. – Vol. 8. – P. 53-82.

- 118.** Development and validation of a patient-based disease activity score in rheumatoid arthritis that can be used in clinical trials and routine practice [Text] / E.H. Choy [et al.] // *Arthritis and Rheumatism*. – 2008. – Vol. 59, No 2. – P. 192-9.
- 119.** Differences in atherosclerotic coronary heart disease between subjects with and without rheumatoid arthritis [Text] / M.C. Aubry [et al.] // *J Rheumatol*. – 2007. – Vol. 34. – P. 937–42.
- 120.** Disability and handicap in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis - results from the German rheumatological database [Text] / A. Zink [et al.] // *J Rheumatol*. – 2000. – Vol. 27. – P. 613-22.
- 121. Dougados, M.** Impact of a nurse-led programme on comorbidity management and impact of a patient self-assessment of disease activity on the management of rheumatoid arthritis: results of a prospective, multicentre, randomised, controlled trial (COMEDRA) [Text] / M. Dougados, M. Soubrier, E. Perrodeau // *Ann Rheum Dis*. – 2015. – Vol. 74, No 9. – P. 1725-33. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204733.
- 122. Erdes, S.** Вопросник SF-36 и использование его при ревматоидном артрите [Текст] / S. Erdes, K.S. Erdes // *Научно-практическая ревматология*. – 2003; 41(2): 47-52.
- 123.** EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs [Text] / J.S. Smolen [et al.] // *Ann Rheum Dis*. – 2010. – Vol. 69. – P. 964-75.
- 124.** EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update [Text] / J.S. Smolen [et al.] // *Ann Rheum Dis*. – 2014. – Vol. 73. – P. 492- 509. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573.
- 125.** Explaining how "high-grade" systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis [Text] / N. Sattar [et al.] // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108. – P. 2957–63.
- 126. Flynn, M.R.** The Cardiology Audit and research. European Epidemiology Federation [Text] / M.R. Flynn. – URL: <http://dundee.ac.uk/iea/Good Pract.html>.
- 127.** For the T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force [Text] / J.S. Smolen [et al.] // *Ann Rheum Dis*. – 2010. – Vol. 69. – P. 631-7. doi: 10.1136/ard.2009.123919
- 128. Fransen, J.** Remission in rheumatoid arthritis: agreement of the disease activity score (DAS28) with the ARA preliminary remission criteria [Text] / J. Fransen, M.C. Creemers, P.L. Van Riel // *Rheumatology (Oxford)*. – 2004. – Vol. 43, No 10. – P. 1252–5. 199.
- 129. Fries, J. F.** Usefulness of the HAQ in the clinic [Text] / J.F. Fries, T. Pincus, F.

- Wolfe // *Ann. Rheum. Dis.* – 2001. – Vol. 60. – P. 811. 193
- 130.** Functional disability in rheumatoid arthritis patients compared with a community population in Finland [Text] / T. Sokka [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2003. – Vol. 48. – P. 59-63.
- 131.** Functional outcomes of rheumatoid arthritis during various procedures of anti-inflammatory therapy [Text] / N.V. Chichasova [et al.]; Department of Rheumatology, Faculty for Postgraduate Education of Physicians, I.M. Sechenov. – Moscow: Medical Academy.
- 132. Gliklich, R.** Good Practice for Patient Registries [Text] / R. Gliklich // AHRQ Annual Meeting. – Bethesda, 2008. – URL: [http://www.powershow.com/view1/e0bbfZDc1Z/Good\\_Practice\\_for\\_Patient\\_Registries\\_AH115RQ\\_Annual\\_Meeting\\_Bethesda\\_MD\\_September\\_9\\_2008\\_Speaker\\_Ric\\_powershow.com\\_presentation](http://www.powershow.com/view1/e0bbfZDc1Z/Good_Practice_for_Patient_Registries_AH115RQ_Annual_Meeting_Bethesda_MD_September_9_2008_Speaker_Ric_powershow.com_presentation)
- 133.** Health information technologies in systemic lupus erythematosus: focus on patient assessment [Text] / C. Tani [et al.] // *Clin Exp Rheumatol.* – 2016. – Vol. 34, No 5. – P. 54.
- 134. Klotsche, J.** (2019) A global perspective on juvenile idiopathic arthritis. *The Lancet Child & Adolescent Health*, no 3 (4), pp. 204–206. Available at: [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-4642\(19\)30027-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-4642(19)30027-6).
- 135. Kahlenberg, J.M.** Mechanisms of premature atherosclerosis in rheumatoid arthritis and lupus [Text] / J.M. Kahlenberg, M.J. Kaplan // *Annu Rev Med.* – 2013. – Vol. 64. – P. 249-63. doi: 10.1146/annurev-med-060911-090007. Epub 2012 Sep 27.
- 136. Kay, M.** Health: New horizons for health through mobile technologies [Text] / M. Kay, J. Santos, M. Takane // World Health Organization. – 2011. – Vol. 3. – P. 66-71.
- 137. Kobelt, G.** Thoughts on health economics in rheumatoid arthritis) [Text] / G. Kobelt // *Ann Rheum Dis.* – 2007. – Vol. 6, No 3. – P. iii35–9.
- 138. Kvalvik, A.G.** Mortality in a cohort of Norwegian patients with rheumatoid arthritis followed from 1977 to 1992 [Text] / A.G. Kvalvik, M.A. Jones, D.P. Symmons // *Scan J Rheumatol.* – 2000. – Vol. 29. – P. 29–37.
- 139.** Long-term methotrexate uses in rheumatoid arthritis: 12-year follow-up of 460 patients treated in community practice [Text] / A. Wluka [et al.] // *J Rheumatol.* – 2000. – Vol. 27, No 8. – P. 1864–71.
- 140.** Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): a randomized controlled trial [Text] / J.S. Smolen [et al.] // *Lancet.* – 2013. – Vol. 381(9870). – P. 918-29. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61811-X.

141. Mechanisms of disease: The link between RANKL and arthritic bone disease [Text] / G. Schett [et al.] // *Nat Clin Pract Rheumatol.* – 2005. – Vol. 1. – P. 47-54. doi: 10.1038/ncprheum0036.
142. Methotrexate and lung disease in rheumatoid arthritis – a meta- analysis of randomized controlled trials [Text] / R. Conway [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2014. – Vol. 66. – P. 803-12. doi: 10.1002/art.38322
143. Methotrexate treatment in rheumatoid arthritis: management in clinical remission, common infection and tuberculosis. Results from a systemic literature review [Text] / M. Bogas [et al.] // *Clin Rheumatol.* – 2010. – Vol. 29, No 6. – P. 629–35.
144. Methotrexate use and risk of lung disease in psoriasis, psoriatic arthritis, and inflammatory bowel disease: systemic literature review and meta- analysis of randomized controlled trials [Text] / R. Conway [et al.] // *BMJ.* – 2015. – Vol. 350. – P. h1269. doi: 10.1136/bmj.h1269.
145. Methotrexate, rheumatoid arthritis and infection risk – what is the evidence? [Text] / A. McLean-Tooke [et al.] // *Rheumatology.* – 2009. – Vol. 48. – P. 867-71. doi: 10.1093/rheumatology/kep101.
146. Meystre, S. The current state of telemonitoring: a comment on the literature [Text] / S. Meystre. *Telemed* // *J. E. Health.* – 2005. – Vol. 11, No 1. – P. 63–69.
147. Mori, S. Management of rheumatoid arthritis patients with interstitial lung disease: Safety of biological antirheumatic drugs and assessment of pulmonary fibrosis [Text] / S. Mori // *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med.* – 2015. – Vol. 9. – P. 41-9. doi: 10.4137/CCRPM.S23288.
148. Nagy, G. Sustained biologic-free and drugfree remission in rheumatoid arthritis, where are we now? [Text] / G. Nagy, R.F. van Vollenhoven // *Arthritis Res Ther.* – 2015. – Vol. 17. – P. 181. doi: 10.1186.
149. National Institute for Health and Care Excellence (UK). Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for rheumatoid arthritis not previously treated with DMARDs or after conventional DMARDs only have failed [online] (2016). – UK, 2016.
150. **Patatanian, E.** A review of methotrexate-induced accelerated nodulosis [Text] / E. Patatanian, D.F. Thompson // *Pharmacotherapy.* – 2002. – Vol. 22, No 9. – P. 1157–62.
151. Patient self-assessment and physician's assessment of rheumatoid arthritis activity: which is more realistic in remission status? A comparison with ultrasonography [Text] / I. Janta [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* – 2013. – Vol. 52, No 12. – P. 2243-50. doi: 10.1093/rheumatology/ket297.
152. Patterns of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis [Text] / D.H. Solomon [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2006. – Vol. 65. – P.1608–12.

- 153.** Prediction of disease relapses by multibiomarker disease activity and autoantibody status in patients with rheumatoid arthritis on tapering DMARD treatment [Text] / J. Rech [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2015. – Oct 19. – pii: annrheumdis-2015-207900. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207900.
- 154.** Predictors and outcomes of sustained, intermittent or never achieving remission in patients with recent onset inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Register [Text] / M.J. Cook [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* – 2016. – Vol. 55, No 9. – P. 1601-9. doi: 10.1093/rheumatology/kew210
- 155.** Prevalence and associations of hypertension and its control in patients with rheumatoid arthritis [Text] / V.F. Panoulas [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* – 2007. – Vol. 46. – P. 1477–82.
- 156.** Prevalence of sustained remission in rheumatoid arthritis: impact of criteria sets and disease duration, a Nationwide Study in Sweden [Text] / J.T. Einarsson [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* – 2018. – Mar 12. – doi: 10.1093/rheumatology/key054
- 157.** Pchelintseva A.O., Панасюк Е.Ю., Ryabitseva O.F., Мазуров В.И., Салихов И.Г., Sizikov A.E., Ivanova O.N., Сороцкая В.Н., Semagina O.V., Vinogradova I.V., Kulikov A.I., Denisov L.N., Насонов Е.Л. Эффективность этанерцепта у больных ревматоидным артритом (результаты российского многоцентрового исследования ЭТАЛОН) // *Научно-практическая ревматология.* 2013;51(6):639-45. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2013-639-45>.
- 158.** Relapse rates in patients with rheumatoid arthritis in stable remission tapering or stopping antirheumatic therapy: interim results from the prospective randomised controlled RETRO study [Text] / J. Haschka [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2016. – Vol. 75, No 1. – P. 45-51. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206439.
- 159.** Rheumatoid arthritis in Spain: occurrence of extra-articular manifestations and estimates of disease severity [Text] / L. Carmona [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2003. – Vol. 62. – P. 897-900.
- 160.** Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: Associations, prognostic factors and physiological and radiological characteristics – A large multicenter UK study [Text] / C.A. Kelly [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* – 2014. – Vol. 53. – P. 1676-82. doi: 10.1093/rheumatology/keu165.
- 161.** Risk factors associated with incident clinical vertebral and nonvertebral fractures in Japanese women with rheumatoid arthritis: a prospective 54-month observational study [Text] / T. Furuya [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2007. – Vol. 34. – P. 303-10.
- 162.** Risk factors associated with incident fractures in Japanese men with

- rheumatoid arthritis: a prospective observational cohort study [Text] / T. Furuya [et al.] // *J Bone Miner Metab.* – 2008. – Vol. 26. – P. 499-505. doi: 10.1007/s00774-007-0836-y
- 163.** Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta analysis of observational studies [Text] / J.A. Avina-Zubieta [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2008. – Vol. 59, No 12. – P. 1690–7. DOI: doi: 10.1002/art.24092.
- 164.** Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies [Text] / Avina- J.A. Zubieta [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2012. – Vol. 71, No 9. – P. 1524-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200726. Epub 2012 Mar 16
- 165.** Risk of liver injury among methotrexate users: a meta-analysis of randomized controlled trials [Text] / R. Conway [et al.] // *Semin Arthritis Rheum.* – 2015. – Vol. 45, No 2. – P. 156-62. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.05.003
- 166.** Samigullina, R.R. Respiratory system involvement in patients with rheumatoid arthritis. Part I [Text] / R.R. Samigullina // *Modern Rheumatology Journal.* – 2013. – Vol. 4. – P. 62–70.
- 167. Slot, O.** Changes in plasma homocysteine in arthritis patients starting treatment with low-dose methotrexate subsequently supplemented with folic acid [Text] / O. Slot // *Scand J Rheumatol.* – 2001. – Vol. 30, No 5. – P. 305–7.
- 168. Smolen, J.S.** Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges [Text] / J.S. Smolen, D. Aletaha // *Nat Rev Rheumatol.* – 2015. – Vol. 11, No 5. – P. 276-89. doi: 10.1038/nrrheum.2015.8. Epub 2015 Feb 17.
- 169. Sokka, T.** Rheumatoid arthritis: strategy more important than agent [Text] / T. Sokka, T. Pincus // *Lancet.* – 2009. – Vol. 374. – P. 430-2. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61432-X.
- 170.** Subclinical arterial damage in untreated masked hypertensive subjects detected by home blood pressure measurement [Text] / Y. Matsui [et al.] // *Am J Hypertens.* – 2007. – Vol. 20, No 4. – P. 385-91. doi: 10.1016/j.amjhyper.2006.10.008
- 171.** Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years [Text] / S.E. Gabriel [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2003. – Vol. 48. – P. 54–8.
- 172.** Tapering biologic and conventional DMARD therapy in rheumatoid arthritis: current evidence and future directions [Text] / G. Schett [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2016. – Vol. 75. – P. 1428-37. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209201
- 173.** The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-
- 174.** The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review [Text] / S.L. Weslake [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* – 2010. – Vol. 49, No 2. – P. 295–307. DOI: 10.1093/rheumatology/kep366. Epub 2009 Nov 27.

- 175.** The risk of osteoporotic fractures in patients with rheumatoid arthritis: results of the program «Osteoscreening Russia» [Text] / O.A. Nikitinskaya [et al.] // Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. – 2018. – Vol. 56, No 3. – P.310-315. doi: 10.14412/1995-4484-2018-310- 315
- 176.** The role of perceived and actual disease status in adjustment to rheumatoid arthritis [Text] / A. Groarke [et al.] // Rheumatology (Oxford). – 2004. – Vol. 43, No 9. – P. 1142–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keh262>. Epub 2004 Jun 15.
- 177.** The value of permanent follow-up of implantable pacemakers — first results of a European trial [Text] / K. Wallbruck [et al.] // Biomed. Tech. (Berl.). – 2002. – Vol. 47 (Suppl. 1, part 2). – P. 950–953.
- 178. Toroptsova, N.V.** The risk of falls in patients with rheumatoid arthritis [Text] / N.V. Toroptsova, A.Yu. Feklistov // Nauchno- Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. – 2016. – Vol. 54, No 6. – P. 705-711.
- 179.** Traditional cardiovascular risk factors measured prior to the onset of inflammatory polyarthritis [Text] / N.J. Goodson [et al.] // Rheumatology (Oxford). – 2004. – Vol. 43. – P. 731-6.
- 180.** Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update the recommendations of an international task force [Text] / J.S. Smolen [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2016. – Vol. 75. – P. 305. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207524.
- 181.** Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force [Text] / J.S. Smolen [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2010. – Vol. 69. – P. 631-637.
- 182.** Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies [Text] / C. Meune [et al.] // Rheumatology. – 2009. – doi: 10.1093/rheumatology/kep252
- 183. Turesson, C.** Increased incidence of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: Results from a community-based study [Text] / C. Turesson, A. Jarenros, L. Jacobsson // Ann Rheum Dis. – 2004. – Vol. 63. – P. 952-5. doi: 10.1136/ard.2003.018101
- 184.** Twidler’s syndrome detected by home monitoring device [Text] / M.F. Scholten [et al.] // PACE. – 2004. – Vol. 27. – P. 1151–1152.
- 185.** Update on methotrexate as the anchor drug for rheumatoid arthritis [Text] / T. Pincus [et al.] // Bull Hosp Joint Dis. – 2013. – Vol. 71 (Suppl. 1). – P. S9- 19.
- 186.** Use of disease-modifying antirheumatic drugs in patients with psoriatic arthritis [Text] / L. Marguerie [et al.] // Joint Bone Spine. – 2002. – Vol. 69, No 3. – P. 275–81.
- 187.** Utrecht Rheumatoid Arthritis Cohort Study Group. Overview of work disability in rheumatoid Arthritis patients as observed in cross-sectional and

- longitudinal surveys [Text] / S.M. Verstappen [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2004. – Vol. 51, No 3. – P. 488–97. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.20419>.
- 188.** Very early rheumatoid arthritis is the major predictor of major outcome: clinical ACR remission and radiographic non-progression [Text] / S. Bosello [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2011. – Vol. 70, No 7. – P.1292–5.
- 189. Vij, R.** Diagnosis and treatment of connective tissue disease- associated interstitial lung disease [Text] / R. Vij, M.E. Streck // *Chest.* – 2013. – Vol. 143. – P. 814-24. doi: 10.1378/chest.12-0741.
- 190.** World Health Organization. The Global Burden of Disease, 2004 Update [Text]. – Accessed 13 March 2012. – Available from: <http://www.who.int/health>.