

-

На правах рукописи

Ломакина Ольга Леонидовна

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

14.01.08 – педиатрия

Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Москва – 2017

Работа выполнена в федеральном государственном автономном учреждении
«Национальный научно-практический центр здоровья детей» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор, чл.-корр. РАН **Алексеева Екатерина Иосифовна**

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор, **Балыкова Лариса Александровна**
чл.-корр. РАН, заведующая кафедрой
педиатрии, директор, федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Национальный исследовательский
Мордовский государственный
университет им. Н.П.Огарева» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой факультетской
педиатрии №2 федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Российский национальный
исследовательский медицинский университет
имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Продеус Андрей Петрович

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится « » в часов на заседании диссертационного совета Д 001.023.01 при ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России по адресу: 11991, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр.1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАУ «Национальный научно-практический центр здоровья детей» по адресу: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр.1. и на сайте <http://www.nczd.ru>.

Автореферат разослан « » 2017 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор РАН

И.В.Винярская

Введение

Актуальность

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

Системный ЮИА (сЮИА) – наиболее редкий и тяжелый вариант заболевания, он характеризуется развитием опасных для жизни внесуставных проявлений (фебрильной лихорадки, серозита, васкулита и др.), полиорганной недостаточности, деструктивного артрита; ранней инвалидизацией, снижением качества жизни детей и их семей (Petty R.E, 2016 г.).

Распространенность сЮИА в Европе составляет 0,3 – 0,8 на 100000 детей в возрасте до 16 лет. Доля сЮИА в структуре юношеского артрита составляет от 5% до 15% в Северной Америке и Европе, 50% - в Японии (Cassidy J.T., Petty R.E., 2013). По данным официальной статистики в Российской Федерации на 1 января 2015 г. зарегистрировано 17300 детей с ЮИА. В Регистре Министерства здравоохранения Российской Федерации (РФ) зарегистрированы 963 ребенка с сЮИА, что составляет 5,6% в структуре юношеского артрита в РФ.

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

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

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

Регистр – это система клинического мониторинга популяции пациентов, объединенных по признаку заболевания или проводимой терапии, с момента постановки диагноза и до исхода заболевания, позволяющая наблюдать и

анализировать ведение больных в реальной клинической практике в течение продолжительного времени. На современном этапе основной задачей большинства регистров является оценка эффективности и безопасности иммунодепрессантов и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Анализ особенностей заболевания и медицинской помощи у детей с ЮИА в их задачу, как правило, не входит (Horneff G, 2011.; Závada J, 2016).

Учитывая все вышеизложенное, было инициировано проведение настоящего исследования.

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

Задачи:

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

Научная новизна

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

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

- большинство детей с системным ЮИА (57,7%) зарегистрированы в Центральном и Приволжском Федеральных округах, наименьшее число - в

Дальневосточном и Северо-Западном округах; гендерные различия в частоте системного ЮИА отсутствовали ($p=0,000$); у 90% детей на момент включения в регистр был диагностирован «поздний» ЮИА длительностью более 2-х лет (Ме 6,0 лет); наследственная предрасположенность и триггерные факторы не выявлялись у 90 и 60% пациентов, соответственно; у одной трети детей с ЮИА манифестировал после бактериальной или вирусной инфекции;

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

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

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

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

- пациенты с системным ЮИА, включенные в Общероссийский регистр, направлялись в специализированные ревматологические отделения федеральных и региональных центров в поздние сроки, как от дебюта заболевания (в среднем

через 8,0 мес), так и верификации диагноза (в среднем через 3,0 мес). В течение первых пяти месяцев после манифестации и установления диагноза в федеральные и региональные центры госпитализировались 41% и 57%; в сроки от 6 мес и позднее - 59% и 43% пациентов, соответственно.

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

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

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

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

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

(через 21 и 1,0 мес) и ГИБП (через 67 и 1,0 мес) после манифестации сЮИА; увеличение частоты применения ГИБП – 8 и 447 назначений у 0,8% и 68% пациентов, в 2002 и 2015 гг., соответственно.

Практическая значимость

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

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

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

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

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

На основе регистра впервые проведен многолетний (с 2002 по 2015 гг.) анализ медицинской помощи детям с сЮИА. Выявлено, что за анализируемый период значительно улучшилось качество медицинской помощи детям с сЮИА. В

2015 г. диагноз стал устанавливаться достоверно быстрее; существенно сократилась длительность применения НПВП и ГК; пациенты направлялись в ревматологические отделения федеральных и региональных центров, а иммунодепрессанты и ГИБП назначались в более ранние сроки как после дебюта сЮИА, так и верификации диагноза, соответственно; значительно увеличилась частота назначения ГИБП.

Внедрение результатов исследования в практику

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

Апробация работы

Основные положения и результаты исследования доложены на XVIII и XIX Конгрессах педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» -2015 и 2016 гг.

Публикации

Результаты исследования опубликованы в 4 работах, включая 4 статьи в рекомендованных ВАК РФ журналах.

Объем и структура диссертации

Диссертация выполнена на 111 страницах, включая 13 таблиц и 22 рисунка. Состоит из введения, обзора литературы, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего отечественных и зарубежных источников.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Дизайн исследования

Исследование было мультицентровое, ретроспективное.

Работа выполнялась на базах ФГАУ «Национальный научно-практический центр здоровья детей», ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Университетской детской клинической больницы ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, ГБУ «Морозовская детская городская клиническая больница», Центральной детской клинической больницы Федерального Медико-биологического агентства.

Материалы и методы

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

Критерии включения в исследование

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

Критерии исключения из исследования

Псориаз у пациента и родственников первой линии родства; анкилозирующий спондилит; ассоциированный с энтезитом сакроилеит при воспалительных заболеваниях кишечника и синдроме Рейтера; передний увеит у родственников первой степени родства; ревматоидный фактор не менее, чем в двух анализах в течение 3 месяцев; генетически подтвержденный аутовоспалительный синдром; позитивный В27 антиген главного комплекса гистосовместимости I класса (HLA-B27).

Карта для электронной базы данных

Для проведения анализа разработана карта для электронной базы данных «Общероссийский регистр пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом» (рис. 1). Электронные карты пациентов заполнялись врачами с использованием специально разработанного программного обеспечения – онлайн CRM-платформы на базе Microsoft Dynamics CRM.

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

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

КАРТА ПАЦИЕНТА С СИСТЕМНЫМ ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ (ПЕРВИЧНАЯ РЕГИСТРАЦИОННАЯ ФОРМА)			
ПАЦИЕНТ		Базовая регистрационная форма	
РАЗДЕЛ "ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ"			
Врач (вписать)			
№ амбулаторной карты (вписать)			
РАЗДЕЛ "ПЕРСОНАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ"			
Информированное согласие (ИС) подписано (выбрать)		1. да	2. нет
Дата подписания ИС (вписать)			
Фамилия (вписать)			
Имя (вписать)			
Отчество (вписать)			
Пол (выбрать)		1. Мужской	2. Женский
Дата рождения (дд.мм.гггг.) (вписать)			
Национальность (вписать)			
Код льготы (вписать)			
СНИЛС (вписать)			
Документ, удостоверяющий право на льготное обеспечение: наименование, номер, серия, дата, кем выдан (вписать)			
РАЗДЕЛ "КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ"			
Название раздела "Адрес постоянного места жительства"			
Регион (вписать)			
Город / Район (вписать)			
Населенный пункт, улица, дом, корпус, квартира (вписать)			
Название раздела "Адрес регистрации по месту пребывания"			
Регион (вписать)			
Город / Район (вписать)			
Населенный пункт, улица, дом, корпус, квартира (вписать)			
РАЗДЕЛ "ИНВАЛИДНОСТЬ"			
Статус "ребенок-инвалид" (выбрать)		1. Присвоен; 2. Не присвоен; 3. Снят	
Блок полей заполняется, если статус "ребенок-инвалид" снят			
Причина снятия		1. Ремиссия болезни; 2. Полная функциональная достаточность; 3. Другая причина	
РАЗДЕЛ "ВАКЦИНАЦИЯ"			
Вакцинация		1. Да	2. Нет
Блок полей заполняется, если "Вакцинация" = Да			
Перенесенные заболевания (вписать)			
РАЗДЕЛ "ПРЕДПОЛАГАЕМЫЙ ПУСКОВОЙ ФАКТОР БОЛЕЗНИ"			
Травма		1. да	2. нет
Вакцинация		1. да	2. нет
Инфекционное заболевание		1. да	2. нет
Перекладывание		1. да	2. нет
Иммунизация		1. да	2. нет
РАЗДЕЛ "СВЕДЕНИЯ О ЗАБОЛЕВАНИИ"			
Дата начала заболевания (вписать)			
Дата установления диагноза (вписать)			
Дата первого обращения (вписать)			
Дата последнего обращения (вписать)			
РАЗДЕЛ "ПРИЗНАКИ СИСТЕМОГО ЮВЕНИЛЬНОГО АРТРИТА"			
Артрит* (выбрать)		1. да	2. Нет
*Примечанию должно быть «Да»			
*Артрит одного или более суставов, сопровождающийся или с предшествующей документированной или переживающейся лихорадкой продолжительностью не менее 3-х дней в течение минимум 2-х недель в сочетании с одним или более нижеперечисленными признаками			
Кратковременная (летучая) эритематозная сыпь (выбрать)		1. да	2. Нет
3. не исследовалось			
Генерализованная лимфаденопатия (выбрать)		1. да	2. Нет
3. не исследовалось			
Гепатомегалия и/или спленомегалия (выбрать)		1. да	2. Нет
3. не исследовалось			
Сывороточный перикардит и/или плеврит и/или перитонит (выбрать)		1. да	2. Нет
3. не исследовалось			
РАЗДЕЛ "КРИТЕРИИ ИСКЛЮЧЕНИЯ"			
Псориаз (в том числе в анамнезе) у пациента или у его родственников первой линии родства (родители, братья) (выбрать)		1. да	2. Нет
3. не исследовалось			
Артрит, ассоциированный с HLA-B27 антигеном, у мальчиков в возрасте старше 6 лет (выбрать)		1. да	2. Нет
3. не исследовалось			
Сывороточный спондилит (выбрать)		1. да	2. Нет
3. не исследовалось			
Артрит, ассоциированный с энтезитом (выбрать)		1. да	2. Нет
3. не исследовалось			
Сакроилеит в сочетании с воспалительными заболеваниями кишечника (выбрать)		1. да	2. Нет
3. не исследовалось			
Синдром Рейтера (выбрать)		1. да	2. Нет
3. не исследовалось			

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

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

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

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

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

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

Протокол исследования был одобрен Локальными Этическим и Формулярным Комитетами, Ученым Советом ФГАУ «Национальный научно-практический центр здоровья детей» Минздрава России, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Университетской детской клинической больницы ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, ГБУ «Морозовская детская городская клиническая больница», Центральной детской клинической больницы Федерального Медико-биологического агентства.

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

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1. Особенности системного ЮИА у детей, включенных в Общероссийский регистр

1.1. Демографическая и клиническая характеристика пациентов с сЮИА

В регистр были включены 384 пациента. Соотношение девочек и мальчиков составило - 1,25:1. Достоверной гендерной разницы в частоте развития сЮИА выявлено не было ($p=0,000$). Почти у 90% пациентов был «поздний» ЮИА (длительностью более 2х лет). Медиана длительности болезни на момент

включения в регистр составила 6,0 (3;10) лет (10мес-17лет). (В скобках здесь и далее представлены минимальные и максимальные значения).

1.2. География регистрации пациентов с сЮИА

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

1.3. Триггерные факторы сЮИА

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

1.4. Наследственный анамнез по ревматическим болезням у пациентов с сЮИА

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

1.5. Особенности дебюта сЮИА

Большинство детей - 281/384 (70 %) заболели в возрасте до 5 лет; из них 95/384 (25%) - до 2-х лет. Медиана возраста дебюта заболевания - 3 (2;12) г. (3-15). Манифестация симптомов сЮИА была острой у всех детей. Фебрильная лихорадка зарегистрирована у 100% больных, сыпь - у 190 (49,5%), лимфаденопатия - у 128 (33,4 %), органомегалия - у 130 (39%), серозит - у 57 (15%) пациентов. Среднее число системных проявлений на 1 больного - $3,5 \pm 0,5$ (3-5). Активный артрит в дебюте заболевания развился у 174 (45,5%) больных, у 210 (55,5%) были артралгии, а артрит манифестировал через 3-6 мес. после дебюта системных проявлений.

2. Медицинская помощь детям с сЮИА, включенных в Общероссийский регистр

2.1. Стационары, в которые госпитализировались дети после дебюта сЮИА

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

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

2.2. Диагнозы, которые устанавливались детям до верификации диагноза сЮИА

Показатель анализировался у 383 пациентов.

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

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

2.3. Длительность периода между дебютом заболевания и установлением диагноза у пациентов с сЮИА

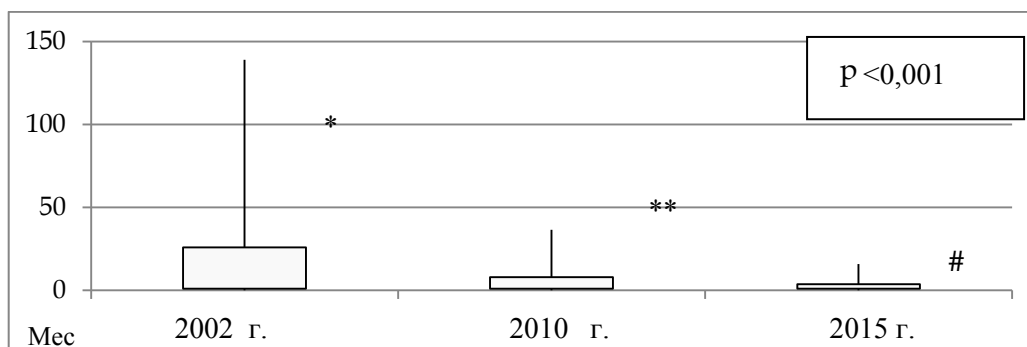


Рисунок. 2. Длительность периода между дебютом заболевания и верификацией диагноза у пациентов с сЮИА, включенных в Общероссийский регистр (2002-2015гг.) (n=383). * сравнение показателей 2002 с 2010гг. ** сравнение показателей 2010г. с показателями 2015г. # сравнение показателей 2002 г. с показателями 2015 гг. Данные представлены в виде $M \pm m$ (верхняя граница), отрезки – максимальная, нижняя граница – минимальная

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

Наиболее поздно диагноз верифицировался в 2002 г. - через $26 \pm 10,0$ мес. (0 – 139); в 2010 г. этот период достоверно сократился и составил $8 \pm 0,9$ мес (0-36,6). В 2015 г. диагноз у большинства больных устанавливался уже в среднем через $3,7 \pm 0,6$ мес (0-15,8), $p < 0,001$ после манифестации симптомов сЮИА (рис.2).

2.4. Госпитализация пациентов с сЮИА, в специализированные ревматологические отделения федеральных и региональных центров

2.4.1. Длительность периода между дебютом заболевания и госпитализацией пациентов в специализированные ревматологические отделения федеральных и региональных центров

Показатель анализировался у 382 пациентов.

Большинство пациентов направлялись в специализированные ревматологические отделения ФЦ и РЦ в поздние сроки.

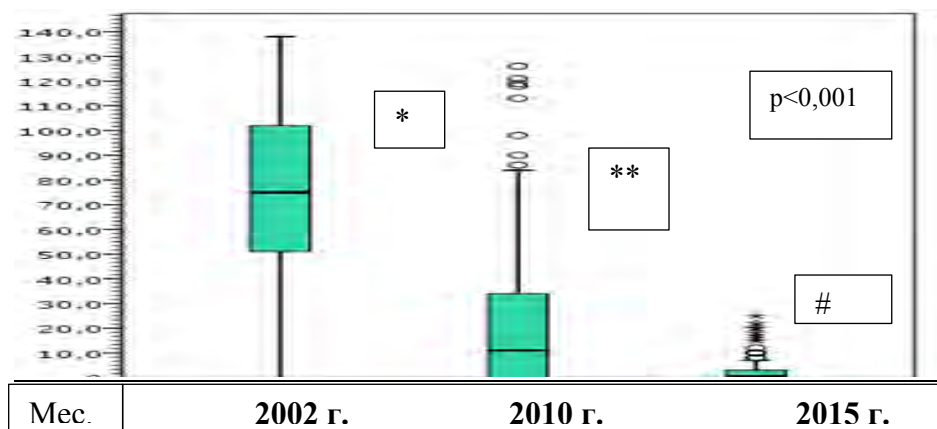


Рисунок 3. Длительность периода между дебютом сЮИА и госпитализацией пациентов в специализированные отделения федеральных и региональных центров (2002-2015 гг.) (n=382).

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

В течение 2-х мес после дебюта заболевания в (ФЦ) и региональные (РЦ) были направлены 104 (27%) пациента; через 3-5 мес – 53 (14%), 6 -12 мес – 61 (16%), 13-24 мес – 51 (13%), более, чем через 2 года – 113 (30%) больных. Медиана длительности периода между дебютом сЮИА и госпитализацией детей в ФЦ и РЦ составила 8,0 (0;86) мес (0 – 146).

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

2.4.2. Длительность периода между верификацией диагноза сЮИА и госпитализацией пациентов в специализированные ревматологические отделения федеральных и региональных центров

Показатель анализировался у 331 пациента.

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

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

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

большинство детей госпитализировались в ФЦ и РЦ через 0,5 (0;3) мес после верификации диагноза (рис. 4).

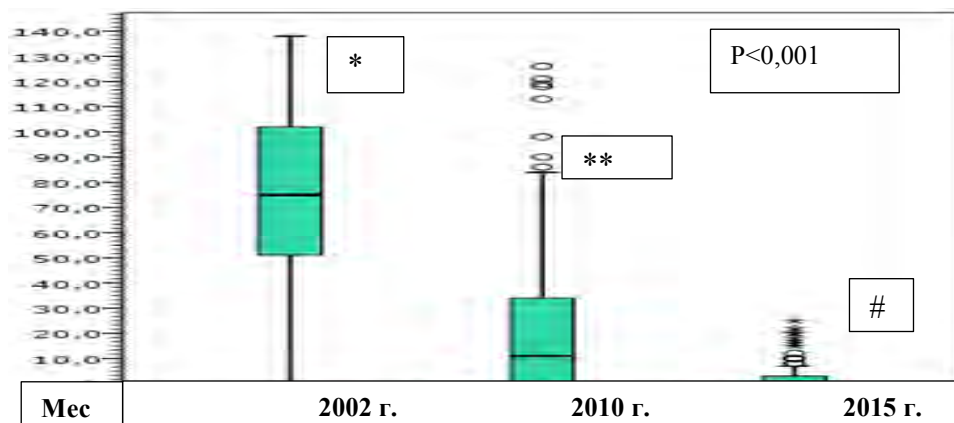


Рисунок 4. Длительность периода между верификацией диагноза сЮИА и госпитализацией пациентов в специализированные ревматологические отделения федеральных и региональных центров (2002-2015гг.) (n=331).

2.5 Лекарственная терапия у пациентов с сЮИА, включенных в Общероссийский регистр (n=384)

2.5.1. Лекарственная терапия до верификации диагноза

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

2.5. 2. Лекарственная терапия после верификации диагноза

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

После верификации диагноза НПВП в плановом порядке получали 282/384 (73,4%) пациента: диклофенак натрия – 163 (42,4%), нимесулид – 88 (22,9%), мелоксикам – 12 (3,1%), ибупрофен – 12 (3,1%), индометацин, ацетилсалициловую кислоту – по 3 (1,6%) пациента, соответственно, напроксен – 1(0,3%) больной.

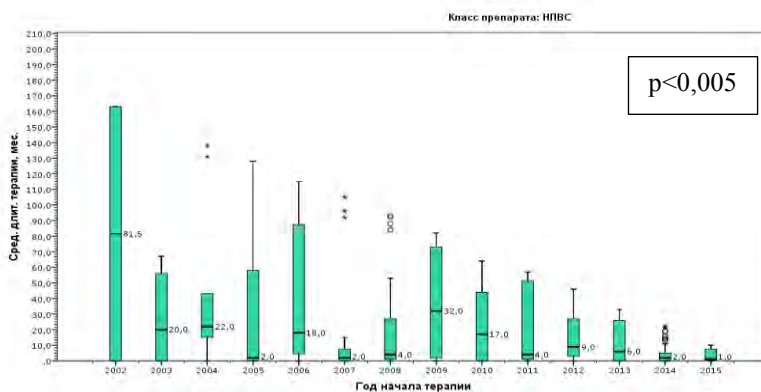


Рисунок 5. Длительность применения НПВП у пациентов с сЮИА, включенных в Общероссийский регистр (2002-2015гг.) (n=208).

НПВП дети получали неоправданно длительно - в течение 61,4 (28,8; 91) мес (3-101).

В динамике анализ проводился у 208 пациентов. Наиболее длительно дети лечились НПВП в 2002 г. - 81,5 (0,163) мес. В 2010 г. длительность приема НПВП достоверно сократилась и составила 17 (0;45) мес. В 2015 г. дети получали НПВП лишь в течение 1 (0;9) мес (рис. 5).

Глюкокортикоиды (ГК)

За время проведения анализа ГК получали 330/384 (86%) пациентов, из них: 291 (75,8%) - в виде внутривенных инфузий, 323 (84%) - перорально. Для внутривенного введения и перорального приема преимущественно применялся метилпреднизолон – у 248 (64,6%) и 172 (44,8%) пациентов, соответственно; реже преднизолон – у 27 (7%) и 142 (37%) детей, соответственно. Другие ГК использовались значительно реже - дексаметазон для в/в введения и per os – у 16 (4,2%) и 9 (2,3%) пациентов, соответственно, бетаметазон и тримцинолон для внутрисуставного введения – у 3 (0,9%) и 3 (0,9%) больных, соответственно.

Пациенты, включенный в регистр, неоправданно долго лечились ГК для перорального приема– в течение 23 ±24,3 мес (0-121).

Наиболее длительно дети получали ГК per os в 2002 г. – в среднем 13,7±26,7 (0-121) мес. В 2010 г. этот показатель сократился до 9,9 ±18,3 (0 – 95) мес. В 2015 г. дети получали пероральные ГК в течение 3,5±3,8 (0 – 10) мес. (p < 0,005) (рис. 6).

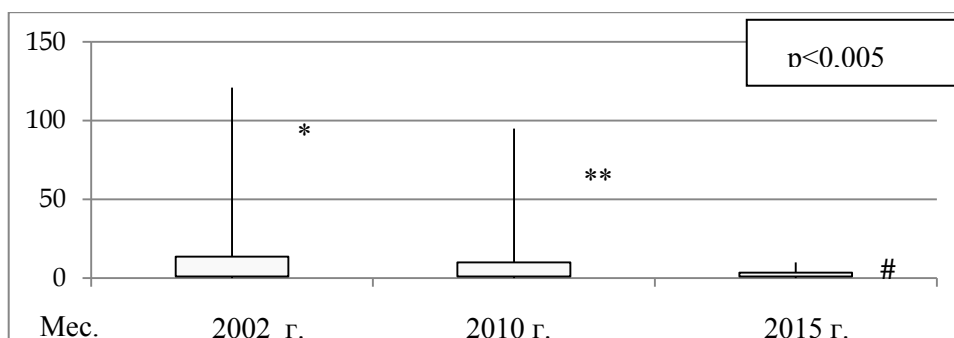


Рисунок 6. Средняя длительность терапии ГК для перорального приема у пациентов с сЮИА, включенных в Общероссийский регистр (2002-2015 гг.)(n=330).

Несмотря на уменьшение длительности лечения ГК в период с 2002 по 2015 гг., частота их назначения увеличилась. Всего с 2002 по 2015 гг. было сделано 1855 назначений ГК у 330/384 (86%) пациентов, что свидетельствует о том, что у одного пациента было несколько назначений ГК. С 2002 по 2006 гг. было сделано 280/1855 (15%) назначений ГК у 112/330 пациентов, с 2006 по 2010 гг. частота назначений достоверно выросла и составила 805/1855 (43%) ($p < 0,005$) – у 260/330 пациентов; с 2010 по 2015 гг. всего было сделано 789/1855 (42%) назначений ГК у 296/330 больных ($p < 0,005$).

Иммунодепрессанты

Иммунодепрессанты за весь период анализа получали 340/384 (88,5%) пациентов. Всего было сделано 1603 назначения у 340 детей с сЮИА, включенных в регистр. Наиболее часто применялся метотрексат (МТ) - 1079/1603 назначений (70%) у 311/340 (94%) больных, реже циклоспорин (ЦиА) - 421/1603 (26,2%) назначение - у 253/340 (76%) пациентов. Также применялись другие иммунодепрессанты: сульфасалазин - 42/1603 (2,6%) назначения у 38/340 (11,2%) пациентов, циклофосфамид – 26/1603 (1,6%) назначений у 17/340 (5%) больных, лефлуномид – 22/1603 (1,4%) назначения у 18/340 (5,3%), гидроксихлорохин – 10/1603 (0,6%) назначений у 10/340 (2,9%) детей, микофеналата мофетил – 5/1603 (3,1%) назначений у 5/340 (1,5%) больных.

Медиана длительности приема иммунодепрессантов (2002-2015 гг.) составила 43 (21;67) мес.

Иммунодепрессанты детям назначались в поздние сроки как после дебюта сЮИА, так и после верификации диагноза – через 3,3 (1;5,5) мес (1 -72) и 3 (1; 4) мес (0-65), соответственно.

Анализ длительности периода между началом заболевания и назначением первого иммунодепрессанта в динамике (2002-2015 гг.) проводился у 328

пациентов. Наиболее поздно после манифестации болезни первый иммунодепрессант назначался в 2002 г. - через 21 (10;35) мес (2-69). В 2010 г. этот период достоверно сократился и составил 1,0 (0;3) мес (0-5). В 2015 г. первый иммунодепрессант назначался через 1,0 (0;1) мес (0–1) после начала заболевания (рис. 7).

Анализ длительности периода между установлением диагноза и назначением первого иммунодепрессанта проводился у 257 пациентов. Наиболее поздно после верификации диагноза иммунодепрессанты назначались в 2002 г. - через 21 (19;40) мес (13 - 65). В 2010 г. этот показатель значимо сократился и составил 1 (0;1) мес (0–1) ($p<0,005$). В 2015 г. иммунодепрессанты назначались сразу после установления диагноза ($p<0,005$) (рис. 8).

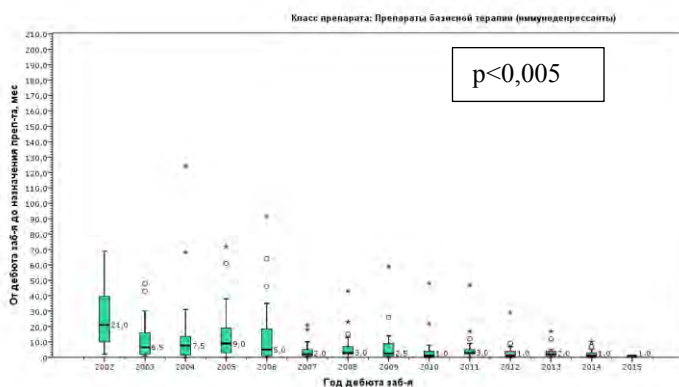


Рисунок 7. Длительность периода между дебютом заболевания и назначением первого иммунодепрессанта у пациентов с сЮИА, включенных в Общероссийский регистр (2002-2015 гг.) (n=328).

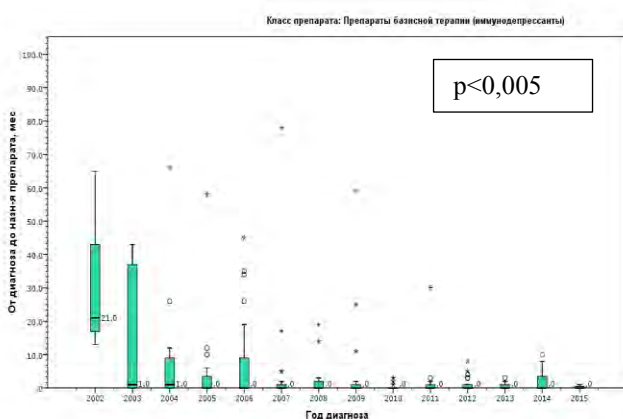


Рисунок 8. Длительность периода между верификацией диагноза и назначением первого иммунодепрессанта у пациентов с сЮИА, включенных в Общероссийский регистр (2002-2015 гг.) (n=257).

3.2.4. Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП)

В период с 2006 по 2010 гг. число назначений ГИБП значительно выросло и составило 199/809 (25%) ($p < 0,005$) – у 60/261 пациентов (23%). В этот период наиболее часто применялся ритуксимаб – 91/199 (45,7%) назначение – у 35/60 (58,3%) больных, реже - тоцилизумаб - 58/199 (29,1%) назначений – у 20/60 (33,2%) пациентов, значительно реже применялись ингибиторы ФНО α (инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб) и абатацепт.

С 2011 по 2015 гг. число назначений ГИБП выросло более чем в 3 раза ($p < 0,005$) и составило 602/809 (74%) у 198/261 (75,9%) пациентов. Наиболее часто уже применялся тоцилизумаб у 447/602 (74,2%) назначений у 155/198 (78,2%) детей, начал применяться канакинумаб - 67/602 (11,1%) назначений - у 26/198 (13,1%) пациентов.

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

ГИБП назначались в поздние сроки как от дебюта заболевания, так и от верификации диагноза - через 35 (15;95) мес. и 25 (10;80) мес., соответственно.

В наиболее поздние сроки ГИБП назначались в 2002 г. – через 66,5 (50;90) мес (37- 112) после дебюта заболевания и через 69 (60;90) мес (51 - 112) после установления диагноза. В 2010 г. терапия ГИБП инициировалась через 11 (10;22) мес (10-30) и 10 (3;20) мес (2-40) после начала болезни и верификации диагноза, соответственно. В 2015 г. биологическая терапия назначались уже через 1 (0;1) мес (0-1,0) и 0,5 (0;1) мес (0 - 3,0) после манифестации первых признаков сЮИА и установления диагноза, соответственно (рис. 9, 10).

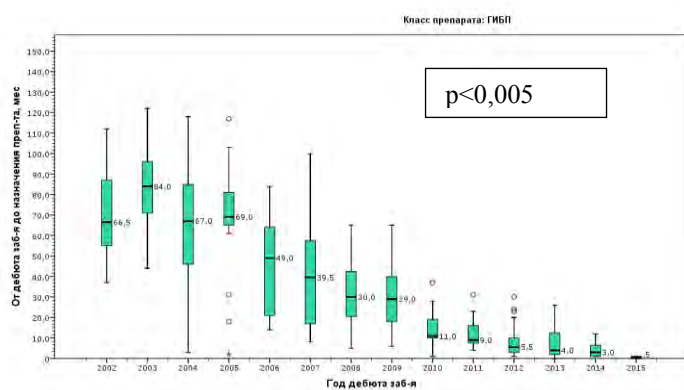


Рисунок 9. Длительность периода между дебютом заболевания и назначением первого ГИБП у пациентов с сЮИА, включенных в Общероссийский регистр (2002-2015 гг.) (n=261).

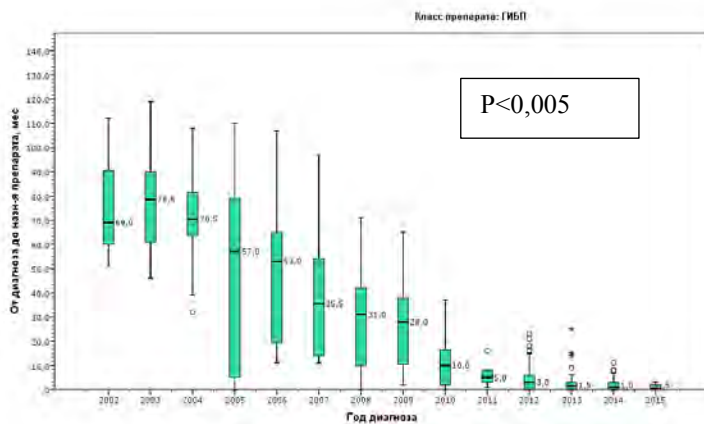


Рисунок 10. Длительность периода между верификацией диагноза и назначением первого ГИБП у пациентов с сЮИА, включенных в Общероссийский регистр (2002-2015 гг.) (n=261).

Большинство детей – 222/384 (57,8%) за период анализа (2002-2015 гг.) получали тоцилизумаб, из них подкожно - 1/384 (0,2%), внутривенно- 221/384 (57,6%) пациент. Ритуксимаб назначался 48/384 (12,5%) больным, канакинумаб - 37/384 (9,6%), инфликсимаб - 34/384 (8,9%), этарнецепт - 25/384 (6,5%), адалимумаб - 14/384 (3,6%), абатацепт - 7/384 (1,8%) пациентам.

Один ГИБП получали 178 (68,2%) пациентов, два - 53 (20%), три - 18 (7%), четыре - 7 (3%), пять – 4 (1,8%) детей.

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

Выводы

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

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

(Me 6,0 лет); наследственная предрасположенность и триггерные факторы не выявлялись у 90 и 60% пациентов, соответственно.

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

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

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

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

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

метилпреднизолона – у 62%, перорально – у 46%, внутривенно и перорально – у 40% детей.

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

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

Практические рекомендации

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

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

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

Детей с сЮИА сразу после верификации диагноза рекомендуется включать в Общероссийский регистр пациентов с системным ювенильным идиопатическим

артритом для проведения мониторинга заболевания и медицинской помощи от момента дебюта болезни и установления диагноза в течение длительного времени в реальной клинической практике.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

- 1. Алексеева Е.И., Ломакина О. Л., Валиева С.И. Бзарова Т.М., Никишина И.П., Жолобова Е.С., Родионовская С.Р., Каледа М.И., Галстян Л.А., Алакаева И.Б, Короткова Е.А., Артемов А.В., Вурдов Д.Ю. Особенности течения и стационарного лечения детей с системным ювенильным идиопатическим артритом: первые результаты анализа Общероссийского регистра Союза педиатров России // Вопросы современной педиатрии - 2015 г., том 14 - №6. С. 61-71.**
- 2. Алексеева Е.И., Ломакина О.Л., Валиева С.И. Бзарова Т.М., Никишина И.П., Жолобова Е.С., Родионовская С.Р., Каледа М.И., Галстян Л.А., Алакаева И.Б, Короткова Е.А., Артемов А.В., Вурдов Д.Ю. Особенности лекарственной терапии детей с системным ювенильным идиопатическим артритом: результаты анализа Общероссийского регистра Союза Педиатром России // Вопросы современной педиатрии - 2016. – т. 15. - №1 - С. 59-68.**
- 3. Ломакина О.Л., Алексеева Е.И., Валиева С.И., Бзарова Т.М., Денисова Р.В., Слепцова Т.В.. Клинический случай применения тоцилизумаба у пациентки с ранним дебютом системного идиопатического артрита // Вопросы современной педиатрии. – 2014. – т. 13 (№5), 2014 г. Стр. 100-103**
- 4. Ломакина О.Л., Алексеева Е.И., Денисова Р.В., Слепцова Т.В., А.Н. Фетисова. Клинический случай применения тоцилизумаба у пациентки с системным ювенильным идиопатическим артритом // Педиатрическая фармакология – 2014. – Т. 11- №1. - С. 93-96**