

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Ботова Мария Сергеевна

**Эволюция диагностики юношеского артрита с системным
началом у пациентов, включенных в Федеральный регистр**

3.1.21. Педиатрия

Диссертация на соискание учёной степени кандидата
медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор, член.-корр. РАН

Е.И. Алексеева

Москва – 2024 год

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	15
1.1. Общая характеристика	15
1.2. Системный ювенильный идиопатический артрит.....	15
1.2.1 Определение и диагностические критерии	15
1.2.4. Клинические проявления	17
1.2.5. Диагностика.....	19
1.2.6. Лечение	19
1.2.7. Течение и прогноз.....	21
1.2.8. Мониторинг	22
1.2.9. Нормативная база, регулирующая оказание медицинской помощи детям с ревматическими заболеваниями в Российской Федерации	28
1.3. Заключение	31
2.1. Условия проведения	33
2.2. Критерии соответствия	33
2.2.1. Критерии включения пациентов в исследование.....	33
2.2.2. Критерии невключения пациентов в исследование	33
2.3. Дизайн исследования.....	34
2.4. Участники исследования.....	35
2.5. Анализируемые показатели	35
2.6. Источники данных.....	39
2.7. Этическая экспертиза.....	39
2.8. Методы статистической обработки данных	39
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	41
3.1. Характеристика пациентов с сЮА, включенных в исследование.....	41
3.1.1. Возрастные и гендерные характеристики пациентов с сЮА, включенных в исследование	43
3.1.2. Территориальное распределение пациентов с сЮА, включенных в исследование	43
3.1.4. Клинические и лабораторные проявления сЮА в дебюте заболевания у пациентов, включенных в исследование.....	46
3.2. Этапы оказания медицинской помощи пациентам с сЮА, включенным в исследование	51
3.3. Длительность периода между дебютом заболевания и верификацией диагноза сЮА у пациентов, включенных в исследование, по Федеральным округам и регионам Российской Федерации.....	58
3.4. Длительность периода между дебютом заболевания и верификацией диагноза сЮА в зависимости от вступления в силу нормативных документов, регламентирующих оказание медицинской помощи детям с ревматическими заболеваниями (Порядков, Стандартов), и клинических рекомендаций.....	62
3.5. Госпитализация пациентов с сЮА, включенных в исследование, в специализированные ревматологические отделения федерального/ регионального центра	65
3.5.1. Длительность периода между дебютом заболевания и госпитализацией пациентов сЮА, включенных в исследование, в специализированные ревматологические отделения федерального/ регионального центра	65

3.5.2. Госпитализация в федеральный/региональный центр в зависимости от вступления в силу нормативных документов, регламентирующих оказание медицинской помощи детям с ревматическими заболеваниями (Порядков, Стандартов), и клинических рекомендаций по Российской Федерации и федеральным округам.....	68
3.6. Заключение.....	73
3.7.1. Объем исследований на диагностическом этапе у пациентов с сЮА, включенных в исследование, в зависимости от периода установления диагноза.....	76
3.7. Количество диагностических исследований, выполненных на этапе ранней диагностики в расчете на 1 пациента.....	107
3.8. Сравнительная оценка соответствия клиническим рекомендациям объема обследования, выполненного в Федеральных округах Российской Федерации на этапе первичной диагностики юношеского артрита с системным началом.....	110
3.8.1. Объем диагностических исследований, выполненных на этапе первичной диагностики сЮА в Федеральных округах Российской Федерации.	110
3.8.2. Число диагностических исследований, выполненных на этапе первичной диагностики сЮА, в расчете на 1 пациента в федеральных округах Российской Федерации.....	117
3.9. Заключение	126
ОБСУЖДЕНИЕ	127
ВЫВОДЫ.....	144
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	147
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	149

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) по определению Международной лиги ревматологических ассоциаций (ILAR) – это «группа клинически гетерогенных артритов, развивающихся у детей в возрасте до 16 лет, продолжительностью не менее 6 недель, при исключении другой патологии суставов» [54].

Согласно классификации ILAR в зависимости от характера дебюта заболевания, наличия ревматоидного фактора, обнаружения у родственников псориаза, а также выявления энтезита, различают 7 вариантов ювенильного идиопатического артрита: олигоартрит персистирующий, олигоартрит прогрессирующий, полиартрит позитивный и негативный по ревматоидному фактору, артрит, ассоциированный с энтезитом, системный, псориазический и недифференцированный артрит [100].

По классификации ILAR системный ювенильный идиопатический артрит (син.: юношеский артрит с системным началом (МКБ-10), системный ювенильный артрит; далее – сЮА) – артрит одного и более суставов, который сопровождается (или, которому предшествует) подтвержденной перемежающейся лихорадкой продолжительностью не менее 3-х дней в течение минимум 2-х недель в сочетании с одним или более из перечисленных признаков: кратковременная (летучая) эритематозная сыпь, генерализованная лимфаденопатия, гепатомегалия и (или) спленомегалия, серозит (перикардит и (или) плеврит, и (или) перитонит) [70].

Системный ЮА – самый редкий вариант ювенильного артрита. Согласно ориентировочным оценкам, в Европе его распространенность составляет 0,3–0,8 на 100 тыс. детей в возрасте до 16 лет [49].

Доля сЮА в структуре ювенильного артрита составляет от 5% до 15% в Северной Америке и Европе, 50% – в Японии [38].

Юношеский артрит с системным началом является самым сложным по патогенезу, тяжелым по течению и неблагоприятным по прогнозу вариантом

ювенильного артрита. Течение сЮА характеризуется развитием тяжелых жизнеугрожающих осложнений, что в дальнейшем может приводить к прогрессированию функциональной и полиорганной недостаточности, задержке физического развития и инвалидизации пациента. В связи с этим необходимо правильно диагностировать это заболевание на ранних этапах, для чего дети с подозрением на сЮА должны госпитализироваться в ревматологические отделения многопрофильных стационаров, в которых есть возможность проведения всего комплекса диагностических мероприятий, соответствующих клиническим рекомендациям и Порядку оказания медицинской помощи детям по профилю «ревматология», так как на этапе установления диагноза очень важно исключить протекающие под «маской» сЮА другие ревматические болезни, а также инфекционные, онкологические, онкогематологические, лимфопролиферативные заболевания, воспалительные заболевания кишечника, аутовоспалительные синдромы [1].

Системный ЮА характеризуется тяжелым течением, частыми обострениями, развитием жизнеугрожающих внесуставных проявлений и осложнений, что требует применения дорогостоящих лекарственных препаратов и частых госпитализаций пациентов [49].

Во всем мире для мониторинга состояния пациентов с различными нозологиями разрабатываются и ведутся регистры. Регистр – организованная система сбора информации о пациентах с конкретными заболеваниями, находящихся в определенном клиническом состоянии или получающих/получавших конкретное лечение, которые взяты на учет в системе здравоохранения. Таким образом, регистр пациентов позволяет получать данные о действительном клиническом течении заболевания, оценивать безопасность применяемых медицинских технологий диагностики и лечения и повышать их эффективность в условиях реальной клинической практики [10, 13, 23, 42, 43, 47, 65, 78].

В 2018 г. согласно Постановлению Правительства Российской Федерации №1416 от 29.11.2018 г. все пациенты с установленным диагнозом юношеский артрит с системным началом (Код МКБ-10 M08.2) включаются в Федеральный Регистр лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, гемолитико-уремическим синдромом, юношеским артритом с системным началом, мукополисахаридозом I, II и VI типов, лиц после трансплантации органов и (или) тканей (далее – Федеральный Регистр, Регистр)¹.

Благодаря созданию Федерального Регистра стало возможным узнать не только точное число пациентов с орфанными заболеваниями, к которым отнесен юношеский артрит с системным началом, но и проанализировать зависимость эволюции диагностики от совершенствования нормативной базы, что явилось основанием для проведения настоящего исследования.

¹ Постановление Правительства РФ №1416 от 29.11.2018 г. «О порядке организации обеспечения лекарственными препаратами лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, гемолитико-уремическим синдромом, юношеским артритом с системным началом, мукополисахаридозом I, II и VI типов, апластической анемией неуточненной, наследственным дефицитом факторов II (фибриногена), VII (лабильного), X (Стюарта-Прауэра), лиц после трансплантации органов и (или) тканей, а также о признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации» (вместе с «Правилами организации обеспечения лекарственными препаратами лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, гемолитико-уремическим синдромом, юношеским артритом с системным началом, мукополисахаридозом I, II и VI типов, апластической анемией неуточненной, наследственным дефицитом факторов II (фибриногена), VII (лабильного), X (Стюарта-Прауэра), лиц после трансплантации органов и (или) тканей», «Правилами ведения федерального регистра лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, гемолитико-уремическим синдромом, юношеским артритом с системным началом, мукополисахаридозом I, II и VI типов, апластической анемией неуточненной, наследственным дефицитом факторов II (фибриногена), VII (лабильного), X (Стюарта-Прауэра), лиц после трансплантации органов и (или) тканей»)

Цель исследования: оценить зависимость эволюции диагностики юношеского артрита с системным началом от совершенствования нормативной базы, регламентирующей оказание медицинской помощи детям с ревматическими заболеваниями (Порядков, Стандартов), и клинических рекомендаций у пациентов, включенных в Федеральный регистр Российской Федерации.

Задачи исследования

1. Выявить особенности дебюта юношеского артрита с системным началом (возраст дебюта, гендерные характеристики, триггерные факторы, клинические проявления, лабораторные показатели).
2. Проанализировать зависимость длительности и качества диагностики юношеского артрита с системным началом в Российской Федерации и федеральных округах от совершенствования нормативной базы.
3. Оценить влияние вступления в силу нормативных документов, регламентирующих оказание помощи детям с ревматическими болезнями, на длительность периода между дебютом заболевания и госпитализацией в федеральный/региональный центр в Российской Федерации и федеральных округах.
4. Оценить зависимость объема лабораторных и инструментальных исследований, проведенных на этапе установления диагноза системного ЮА, в Российской Федерации и федеральных округах от совершенствования нормативной базы.

Научная новизна

Впервые в детской ревматологической практике:

- доказано, что совершенствование нормативной базы, регламентирующей оказание медицинской помощи детям с ревматическими заболеваниями (Порядки, Стандарты), и клинических рекомендаций обеспечивает эволюцию диагностики юношеского артрита с системным началом, который, как правило, дебютирует с симптомов, характерных не

только для ювенильного артрита, но и для других ревматических, аутовоспалительных, инфекционных, онкологических и онкогематологических заболеваний, что приводит к ошибкам диагностики поздней госпитализации в профильные отделения и ухудшает прогноз;

- установлено, что к особенностям юношеского артрита с системным началом у пациентов, включенных в Федеральный Регистр, относятся:

- дебют в возрасте от 2 мес. до 17,5 лет (Me 4,87г.); у 50% – до 5 лет; отсутствие зависимости частоты развития от пола ребенка и триггерных факторов – у 87% пациентов; наличие клинических и лабораторных проявлений, характерных для других ревматических и неревматических заболеваний: фебрильная лихорадка (98%), артралгии (92%), пятнистая сыпь (80,7%), гепато- и/или спленомегалия (60,6%), лимфаденопатия (41,3%), серозит (21,4%), артрит (76,4%); гипохромная анемия (93,1%), нейтрофильный лейкоцитоз (83,6%), тромбоцитоз (68,1%); повышение сывороточной концентрации СРБ (99,9%) и СОЭ (93,8%);
- развитие и тяжелое течение у 13% пациентов вторичного гемофагоцитарного синдрома с выраженной гиперферритинемией (Me 1963,5 нг/мл), цитопенией: односторостковой (69,2%), двухростковой (22,4%), трехростковой (8,4%); гипофибриногенемией (36,6%), повышением активности АЛТ, АСТ, ЛДГ, концентрации триглицеридов в сыворотке крови у 61,8%; 61,8%; 87,5% и 71,2% пациентов, соответственно;

- выявлено, что в дебюте заболевания более одной трети пациентов обращались в амбулаторную медицинскую организацию, половина – госпитализирована в непрофильные отделения, все – в ревматологическое отделение; ошибочный диагноз на амбулаторном этапе и в непрофильном отделении установлен всем пациентам (половине – различные инфекционные патологии, одной трети – аллергические заболевания, одной четверти –

лихорадка неясного генеза), в ревматологическом отделении – 14,2% (другое ревматическое заболевание);

- доказано, что вступление в силу нормативных документов, регламентирующих оказание медицинской помощи детям с ревматическими заболеваниями (Порядков, Стандартов), и клинических рекомендаций существенно повлияло на сроки верификации диагноза сЮА и госпитализации пациентов в федеральный/региональный центр: после утверждения Порядка и Стандартов (2012-2016 гг.) медиана длительности первичной диагностики достоверно сократилась с 5,7 до 2,8 мес., периода до госпитализации в федеральный/региональный центр – с 29,4 до 9,1 мес. с момента дебюта заболевания и составила 2,1 и 2,6 мес., соответственно, после утверждения Приказа №203н (2017 г.) и актуализации клинических рекомендации (2021 г.);

- выявлено, что несмотря на вступление в силу нормативной базы сохранялись достоверные различия в ряде федеральных округов Российской Федерации в сравнении со среднероссийским показателем в сроках верификации диагноза и длительности периода до госпитализации в федеральный/региональный центр от момента дебюта заболевания: после утверждения Приказа №203н (2017 г.) и актуализации клинических рекомендации (2021 г.) в ЦФО диагноз устанавливался и дети госпитализировались в федеральный/региональный центр в достоверно более ранние сроки – через 1,2 и 1,1 мес. ($p=0,009$; $p=0,000$), соответственно; в СибФО – в достоверно более поздние – в среднем через 11,2 и 13,1 мес. ($p=0,001$), соответственно;

- установлено, что несмотря на увеличение числа обращений в амбулаторную медицинскую организацию и уменьшение количества госпитализаций в непрофильные отделения, частота ошибочных диагнозов в дебюте заболевания после актуализации клинических рекомендаций не изменилась на амбулаторном этапе и в непрофильных отделениях, но значительно снизилась при госпитализации в ревматологическое отделение – с

16,9% (период с 1971 по 2011 гг.) до 5,6%, $p=0,006$ (период с 2021 по 2022 гг.);

- доказано, что совершенствование нормативной базы обеспечило повышение качества диагностики юношеского артрита с системным началом: после утверждения Приказа №203н (2017 г.) и актуализации клинических рекомендаций (2021 г.) в целом по Российской Федерации объем лабораторных исследований, выполненных на этапе первичной диагностики, увеличился с 24,2% до 73,5%, инструментальных – с 18,4% до 63,2%; в расчете на одного пациента – в 3 и 9 раз, соответственно;

- выявлено, что ни в одном ФО объем диагностических исследований не достиг соответствия клиническим рекомендациям, при этом качество обследования достоверно различалось на территории Российской Федерации: объем лабораторных исследований в ПФО, УФО, ДФО достоверно превышал среднероссийский (73,5%) и составил, 80,2%, 82,9%, 90,5% от должного, соответственно ($p=0,002$; $p=0,000$; $p=0,000$); был достоверно ниже в ЦФО, СЗФО, СибФО – 67,6%, 59,3%, 66,7% от должного, соответственно ($p=0,002$; $p=0,001$; $p=0,04$); объем инструментальных исследований в ДФО и ПФО достоверно превышал среднероссийский (63,2%) и составил 83,5% и 69,8% от должного, соответственно ($p=0,000$ $p=0,006$); в СЗФО, СибФО и СКФО был достоверно ниже - 44,4%, 51,9% и 52,8% от должного, соответственно ($p=0,000$, $p=0,006$, $p=0,005$).

Теоретическая и практическая значимость работы

Проведенное исследование демонстрирует необходимость дальнейшего непрерывного совершенствования Федерального Регистра с учетом процессов информатизации здравоохранения, которая активно проводится на всей территории Российской Федерации. Интеграция Регистра с другими подсистемами Единой государственной информационной системы здравоохранения (далее – ЕГИСЗ) и региональными информационными системами (далее – ГИС), полноценное внедрение единой электронной медицинской карты (далее – ЭМК) безусловно позволит, наряду с

совершенствованием нормативной базы и постоянной актуализацией клинических рекомендаций, повысить качество оказания медицинской помощи пациентам с системным ЮА, обеспечит ее доступность и преемственность.

Методология и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ данных пациентов с диагнозом сЮА, включенных в Регистр. Из анализа исключены 913 (45,6%) больных, не получавших ГИБП, и 162 (8%) – диагноз которых не соответствовал критериям включения. Статистическая обработка полученных данных выполнялась при помощи пакета программ R-Studio версия 4.2.1 (Free Software Foundation Inc., США). Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы (Me), межквартильных интервалов (IQR), минимальных и максимальных значений [min; max] и/или среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (Sd), качественных – с указанием абсолютных значений и процентных долей. Межгрупповые сравнения в подгруппах по качественным показателям выполнены с использованием точного критерия Фишера и критерия χ^2 , по количественным показателям с использованием критерия Краскела-Уоллиса, критерия Манна-Уитни. Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Юношеский артрит с системным началом у пациентов, получающих генно-инженерные биологические препараты, включенных в Федеральный регистр, характеризуется манифестацией в возрасте от 2 мес. до 17,5 лет (у 50% – до 5 лет); отсутствием зависимости частоты развития от пола ребенка и триггерных факторов – у 87%; агрессивным течением, наличием клинических и лабораторных проявлений, типичных и для других ревматических и неревматических заболеваний; развитием вторичного гемофагоцитарного синдрома у 13% больных.

2. До разработки и внедрения нормативных документов, регламентирующих оказание медицинской помощи детям с ревматическими заболеваниями (Порядок, Стандарты), и клинических рекомендаций ошибочные диагнозы устанавливались всем пациентам на амбулаторном этапе и в непрофильных отделениях, 16,9% – в ревматологических отделениях; диагноз сЮА верифицировался и дети госпитализировались в федеральный/региональный центр в поздние сроки – в среднем через 5,7 и 29,4 мес. после дебюта заболевания, соответственно; объем лабораторных и инструментальных исследований на диагностическом этапе составлял 24,2% и 18,4% от должного, соответственно.

3. Разработка и внедрение нормативной базы, обеспечили улучшение качества ранней диагностики системного ЮА, о чем свидетельствуют существенное уменьшение длительности диагностического этапа с 5,7 до 2,1 мес., частоты установления ошибочных диагнозов в специализированных ревматологических отделениях с 16,9% до 5,6%, периода между дебютом заболевания и госпитализацией в федеральный/региональный центр с 29,4 до 2,6 мес., увеличение объема лабораторных – с 24,2% до 73,5% и инструментальных исследований – с 18,4% до 63,2% от должного.

4. Осведомленность врачей амбулаторного звена и непрофильных отделений об особенностях течения юношеского артрита с системным началом и нормативных документах, регламентирующих оказание медицинской помощи детям с ревматическими заболеваниями, недостаточна: несмотря на увеличение частоты обращения в амбулаторную медицинскую организацию и уменьшение числа госпитализаций в непрофильные отделения в дебюте заболевания по мере вступления в силу нормативной базы, частота установления ошибочного диагноза на амбулаторном этапе и в непрофильных отделениях не изменилась.

Степень достоверности результатов исследования

Диагностика сЮА в современной ревматологической практике основывается на стандартизированных подходах, которые позволяют

сократить сроки установления диагноза и своевременно начать патогенетическую терапию. Результаты настоящего исследования соответствуют цели и поставленным задачам, подтверждаются достаточным числом пациентов в группе. В исследовании используются материалы и методы, которые признаны международным ревматологическим сообществом, поэтому возможна сопоставимость полученных результатов с данными, представленными в других исследованиях, посвященных сЮА.

Внедрение результатов исследования в практику

Основные положения исследования внедрены в научную и клиническую работу ревматологического отделения ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Результаты исследования внедрены в лекционный курс программ высшего образования (специалитета, ординатуры), программ повышения квалификации и профессиональной переподготовки («Педиатрия», «Избранные вопросы детской ревматологии») кафедры педиатрии и детской ревматологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Апробация работы

Материалы диссертации доложены и обсуждены: на IV Всероссийском Конгрессе детских ревматологов с международным участием в 2022 г., на V Всероссийском Конгрессе детских ревматологов с международным участием в 2023 г., на постерных сессиях The European Alliance of Associations for Rheumatology в 2022 и 2023 гг.

Публикации по теме работы

По теме исследования опубликовано 6 печатных работ, из которых 3 статьи – в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК для публикации основных результатов диссертационных исследований на соискание ученой степени кандидата наук

(журнал «Вопросы практической педиатрии», индексируется в базе данных Scopus, quartile 3); 2 тезиса – в материалах зарубежных конгрессов (PReS, EULAR); 1 тезис («Российский педиатрический журнал»).

Степень личного участия в работе

Личное участие автора основано на изучении мировой и отечественной литературы, посвященной состоянию исследуемого вопроса, разработке плана и дизайна исследования, изучении историй болезни пациентов, включенных в исследование, интерпретации полученных статистических данных, оформлении научных статей, участии в научно-практических конференциях, внедрении в клиническую практику разработанных рекомендаций.

Объем и структура диссертации

Текст диссертации изложен на 159 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя и списка сокращений. Диссертация иллюстрирована 27 таблицами, 26 рисунками. Список литературы включает 106 источников, из которых 97 – в зарубежных изданиях.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Общая характеристика

Ювенильный идиопатический артрит (далее – системный ЮА, сЮА) по определению, данному международной лигой ревматологических ассоциаций (ILAR) – это группа клинически гетерогенных артритов, развивающихся у детей в возрасте до 16 лет, продолжительностью не менее 6 недель, при исключении другой патологии суставов [53]. Согласно классификации ILAR в зависимости от характера дебюта заболевания, наличия ревматоидного фактора, обнаружения у родственников псориаза, а также выявления энтезита, различают 7 вариантов ювенильного идиопатического артрита: олигоартрит персистирующий, олигоартрит прогрессирующий, полиартрит позитивный и негативный по ревматоидному фактору, артрит, ассоциированный с энтезитом, системный, псориатический и недифференцированный артрит [100].

1.2. Системный ювенильный идиопатический артрит

1.2.1 Определение и диагностические критерии

По классификации ILAR системный ювенильный идиопатический артрит – это артрит одного и более суставов, который сопровождается (или, которому предшествует) подтвержденной перемежающейся лихорадкой продолжительностью не менее 3-х дней в течение минимум 2-х недель в сочетании с одним или более из перечисленных признаков: кратковременная (летучая) эритематозная сыпь; генерализованная лимфаденопатия; гепатомегалия и (или) спленомегалия; серозит (перикардит и (или) плеврит, и (или) перитонит) [1]. Диагноз системного ЮА не может быть установлен при наличии [70]:

- псориаза (в том числе в анамнезе) у пациента или у его родственников первой линии родства (родители, сибсы);
- артрита, ассоциированного с В27 антигеном (HLA-B27) главного комплекса гистосовместимости I класса, у мальчиков в возрасте старше 6 лет;

- анкилозирующего спондилита;
- артрита, ассоциированного с энтезитом;
- сакроилеита в сочетании с воспалительными заболеваниями кишечника;
- синдрома Рейтера;
- острого переднего увеита;
- одного из следующих заболеваний у родственников первой линии родства: анкилозирующий спондилит, артрит, ассоциированный с энтезитом, сакроилеит в сочетании с воспалительными заболеваниями кишечника, синдром Рейтера, острый передний увеит;
- положительного РФ класса иммуноглобулинов М (IgM) минимум в 2-х пробах, взятых с интервалом не менее 3 месяцев;
- диагностированного аутовоспалительного синдрома.

Системный ЮА – самый редкий и тяжелый вариант ювенильного идиопатического артрита, характеризующийся частыми обострениями, тяжелыми осложнениями с риском фатального исхода. Пациенты с сЮА, как правило, получают дорогостоящие лекарственные препараты и часто госпитализируются в стационары [49].

1.2.2. Эпидемиология

В мире истинная распространенность сЮА окончательно не известна. Системный ЮА является орфанным заболеванием, на его долю приходится 10–20% всех случаев ЮИА. На 01.08.22г. в Федеральный Регистр Российской Федерации включено 2002 пациента с сЮА. Системный ЮА развивается в любом возрасте, одинаково часто у детей обоих полов [6]. Чаще всего дебют заболевания приходится на возраст от 1 года до 5 лет. Сезонность не прослеживается [23].

1.2.3. Этиология и патогенез

Системный ЮА – мультифакторное заболевание с иммуноагрессивным патогенезом, в настоящее время рассматривается как аутовоспалительное на ранних этапах и аутоиммунное заболевание на

продвинутой стадии, в патогенезе которого развивается нарушение регуляции врожденного иммунного ответа [26, 37]. Ведущую роль в развитии сЮА играют активация клеток врожденного и в дальнейшем приобретенного иммунитета, [96] и гиперпродукция интерлейкинов (далее - ИЛ) 1, 6, 17, 18 (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17, ИЛ-18), фактора некроза опухоли альфа (далее - ФНО α), гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (далее - ГКСФ) [16, 41, 44, 103]. С гиперпродукцией провоспалительных цитокинов связано развитие клинических (лихорадка, сыпь, серозит, органомегалия, лимфаденопатия, артрит, гемофагоцитарный синдром, остеопороз) и лабораторных проявлений заболевания (лейкоцитоз, тромбоцитоз, гиперпродукция амилоида А, гаптоглобина, С-реактивного белка, фибриногена) [97]. При сЮА не обнаруживаются аутоантитела, и отсутствует связь развития болезни с главным комплексом гистосовместимости класса II [28]. В последние годы возросшие знания о роли провоспалительных цитокинов позволили лучше понять заболевание, что позволило разработать принципы таргетной терапии сЮА [85].

1.2.4. Клинические проявления

Выделяют монофазный, полициклический и непрерывно-рецидивирующий варианты течения сЮА. В первом случае регистрируют единственный фебрильный эпизод в жизни ребенка, во втором – периоды обострения заболевания сменяются ремиссией, в третьем – болезнь неуклонно прогрессирует [16, 92].

Основными клиническими проявлениями являются: фебрильная лихорадка, пятнистая, пятнисто-папулезная сыпь, артралгия, миалгия и/или олиго- полиартрит, увеличение периферических лимфоузлов и/или печени, и/или селезенки, и/или полисерозит [71]. Лихорадка, как правило, носит фебрильный характер, может отмечаться несколько подъемов температуры тела за день [73]. Более чем у 80% пациентов лихорадка сопровождается пятнистой или пятнисто-папулезной сыпью лососевого цвета [3]. Реже наблюдается сыпь по типу крапивницы. В отличие от лекарственной сыпи

или многих вирусных экзантем, характерной особенностью является то, что сыпь преимущественно наблюдается на фоне лихорадки и исчезает, когда температура тела нормализуется. Высыпания обычно локализуется на туловище, шее и проксимальных отделах конечностей, но могут появляться на лице и других участках тела [104]. Артрит может отсутствовать в начале и проявляться по мере прогрессирования заболевания [53]. У подавляющего большинства детей артрит развивается в течение первых 3 месяцев после начала заболевания. Поскольку системные проявления часто затмевают признаки артрита, всем пациентам с лихорадкой неясного генеза и повышенными маркерами воспаления следует провести детальное обследование опорно-двигательного аппарата [74]. Важной особенностью сЮА является быстро прогрессирующий характер артрита, приводящий к сужению суставных щелей, эрозиям и анкилозу [66]. Более чем у 25% пациентов наблюдается генерализованная лимфаденопатия, в связи с чем необходимо исключать онкологический процесс [1, 38]. Гепатоспленомегалия встречается реже. Серозит чаще всего протекает бессимптомно и может быть обнаружен только при помощи инструментальной диагностики.

Жизнеугрожающим осложнением сЮА является синдром активации макрофагов (син.: вторичный гемофагоцитарный синдром, вГФС) [88]. Для синдрома активации макрофагов (далее – САМ) характерны: постоянная лихорадка, геморрагическая сыпь, кровотечение; развитие полиорганной недостаточности; нарушение сознания вплоть до комы; значительное увеличение размеров печени, и/или селезенки, и/или лимфатических узлов; цитопения, снижение скорости оседания эритроцитов (далее – СОЭ), гипертриглицеридемия, гипофибриногенемия, повышение активности трансаминаз, лактатдегидрогеназы (далее – ЛДГ) и уровня ферритина в сыворотке крови; развитие коагулопатии; снижение или отсутствие активации натуральных киллеров [74, 106]. В пунктате красного костного

мозга при САМ обнаруживают большое число макрофагов, фагоцитирующих гемопоэтические клетки [50].

1.2.5. Диагностика

Диагностика сЮА может быть затрудненной из-за совпадения симптомов с другими заболеваниями. Необходимо исключить инфекционный процесс (острую ревматическую лихорадку инфекционный эндокардит, остеомиелит, вирусные инфекции, болезнь кошачьей царапины, бруцеллез, микоплазмоз, болезнь Лайма, инфекции); злокачественные новообразования; аутовоспалительные синдромы; воспалительные заболевания кишечника; другие ревматические болезни (системную красную волчанку, дерматополимиозит, узелковый полиартериит, болезнь Кавасаки, саркоидоз); иммунодефицитные состояния [2, 3].

Наиболее типичными лабораторными показателями для сЮА являются значительное повышение СОЭ, концентрации С-реактивного белка (далее – СРБ) и ферритина в сыворотке крови, прогрессирующая анемия, нейтрофильный лейкоцитоз, тромбоцитоз, гипер- γ -глобулинемия, повышение концентрации в крови продуктов распада фибрина – Е и (или) D-димера, белков семейства S100 (S100A12 и S100A8/S100A9), в моче – β 2-микроглобулина [7, 104, 106]. Специфических сывороточных маркеров при сЮА нет, результаты тестов на ревматоидный фактор и аутоиммунные антитела, как правило, отрицательны.

Детям с подозрением на сЮА комплекс диагностических мероприятий проводится в соответствии с утвержденными клиническими рекомендациями [1].

1.2.6. Лечение

В современной детской ревматологической практике целью терапии любого варианта ЮА является быстрое достижение стадии неактивной болезни и ремиссии заболевания по критериям С.Wallace или JADAS [17, 105].

В настоящее время препаратами выбора при сЮА являются

системные глюкокортикостероиды (далее – ГКС) и биологические (созданные методом генной инженерии) противоревматические препараты, модифицирующие течение заболевания [75]. ГКС являются наиболее эффективными из доступных противовоспалительных препаратов. В соответствии с клиническими рекомендациями, применение ГКС для перорального и/или внутривенного и/или внутрисуставного введения строго рекомендуется только после проведения дифференциальной диагностики и установления диагноза сЮА [1, 87]. Системное применение ГКС (пульс-терапия мегадозами метилпреднизолона, пероральный прием в дозах от 1 до 2 мг/кг массы тела) проводится только при жизнеугрожающих системных проявлениях (стойкая фебрильная лихорадка, кардит, серозит, гемофагоцитарный синдром). Несмотря на высокую терапевтическую эффективность, монотерапия ГКС проводится не более 2 нед, поскольку длительное применение препаратов этой группы сопровождается развитием ряда серьезных побочных явлений, в числе которых стероидная зависимость и резистентность, остеопороз, нанизм, стероидный диабет и др. [32].

Среди иммунодепрессантов чаще всего используется метотрексат (МТ), однако он недостаточно эффективен у пациентов с системными проявлениями. Метотрексат применяется у детей с активным артритом в сочетании с генно-инженерными биологическими препаратами (далее – ГИБП) [34]. Циклоспорин при сЮА показан при гемофагоцитарном синдроме [56]. Применение ГИБП стало важнейшим открытием в ревматологии, так как позволило кардинальным образом изменить естественное течение заболевания, уменьшить потребность в ГКС, снизить степень инвалидизации пациентов и риск развития гемофагоцитарного синдрома [75].

В настоящее время зарегистрирован целый ряд биологических препаратов для применения у детей с ЮА [31, 101]. Контролируемые клинические испытания анакинры (человеческого рекомбинантного антагониста рецептора ИЛ-1) [72], канакиумаба (человеческое

моноклональное антитело против ИЛ-1 β) [80, 81], рилонацепта (слитого белка, состоящего из ИЛ-1-связывающих доменов человеческого рецептора ИЛ-1 типа 1, связанного с вспомогательным белком рецептора ИЛ-1 и Fc-фрагментом иммуноглобулин G [IgG1]) [36] и тоцилизумаб (ингибитор ИЛ-6) [20] показали впечатляющую эффективность при сЮА. В Российской Федерации согласно действующим клиническим рекомендациям для лечения сЮА в качестве препаратов первой линии рекомендуется использовать тоцилизумаб и канакинумаб [1]. В конце 2021 г. в Российской Федерации зарегистрирован препарат анакинра, который по протоколам CARRA [24] и ACR [25, 75] указан препаратом выбора для пациентов с сЮА. Нет конкретных исследований для определения оптимального биологического агента. В систематическом обзоре и метаанализе эффективности биологических агентов при сЮА [98] канакинумаб, анакинра и тоцилизумаб, по-видимому, обладают сходной эффективностью, тогда как рилонацепт показал более низкий терапевтический эффект.

В случае частичной неэффективности тоцилизумаба, канакинумаба и ритуксимаба (ремиссия системных проявлений и рецидивирующий артрит) применяются ингибиторы ФНО α (растворимый рецептор к ФНО α – этанерцепт, моноклональные антитела к ФНО α – адалимумаб) в комбинации с МТ [61, 106]. В исключительных случаях – при рефрактерном течении сЮИА, стероидзависимости или развитии САМ – возможно применение ГИБП с другими механизмами действия: абатацепта (блокатор ко-стимуляции Т-лимфоцитов); у пациентов с неэффективностью тоцилизумаба, канакинумаба или их непереносимостью может использоваться моноклональное антитело к CD20+ лимфоцитам – ритуксимаб [25, 75]. Учитывая эффективность ритуксимаба при гемофагоцитарном синдроме различного генеза, возможно его применение и при САМ у пациентов с сЮИА [86, 93].

1.2.7. Течение и прогноз

По данным многочисленных исследований, до применения

биологической терапии, у пациентов с сЮА, по-видимому, наблюдались 3 сценария развития заболевания: примерно у половины течение с прогрессирующим полиартритом и функциональной недостаточностью [92], у 30% до 40% – монофазное течение, при котором развивался единичный эпизод системных симптомов и артрита, длившийся менее 24 месяцев, и далее следовала полная ремиссия после прекращения приема лекарств без рецидивов [51], менее, чем у 20% – непрерывно-рецидивирующее течение заболевания с частыми обострениями, чередующимися с периодами ремиссии без медикаментозного лечения. Многие пациенты с сЮА получают эффективные биологические препараты – ингибиторы ИЛ-1 и ИЛ-6. Некоторые эксперты полагают, что существует «окно возможностей», при котором использование ГИБП на ранних стадиях заболевания может положительно изменить течение и прогноз сЮА [22, 60].

Основной потенциальной причиной смертности при сЮА остается гемофагоцитарный синдром [8, 56]. Другая важная причина – инфекционный процесс, который может усугубляться на фоне иммуносупрессивной терапии. Раньше серьезным осложнением являлся амилоидоз, но в настоящее время частота развития этого осложнения при сЮА значительно снизилась на фоне применения ГИБП и лучшей осведомленности о заболевании [84].

1.2.8. Мониторинг

Во всем мире актуальной практикой для мониторинга пациентов с различными нозологиями считается создание регистров. Регистр пациентов – организованная система сбора информации о пациентах, имеющих конкретные заболевания, находящихся в определенном клиническом состоянии или получающих/получавших конкретное лечение, которые взяты на учет в системе здравоохранения. Таким образом, регистры позволяют агрегировать и анализировать данные о течении заболеваний, оценивать безопасность применяемых медицинских технологий, а также определять пути повышения эффективности проводимого лечения в условиях реальной клинической практики.

В зарубежных странах наиболее известными и крупными регистрами больных ювенильным ревматоидным артритом, являются регистры Pharmachild, BIKER, CARRA. Лидирующую позицию среди стран Европы занимает Германия, где существует сразу несколько подобных регистров. В 1997 г. впервые была создана национальная педиатрическая база данных пациентов, страдающих ревматическими заболеваниями (NPRD). На сегодняшний день более 60 центров по всей стране ежегодно предоставляют информацию о течении различных ревматических заболеваний у детей, которые собираются с помощью специально созданных опросников для врачей и отдельно для пациентов [43]. В 2001 г. создан регистр BIKER, который включает пациентов с ЮА, получающих ГИБП. В 2019 г. в регистре собраны данные 4500 пациентов, 293 – с диагнозом сЮА, из них 151 пациент получал этанерцепт, 1 – адалимумаб, 109 – тоцилизумаб, 71 – анакинру, 51 пациент – канакинумаб [42]. После совершеннолетия пациента данные регистра BIKER передаются в регистр Jumbo, который создан в 2012 г., однако туда включаются только пациенты, получающие этанерцепт и/или этанерцепт с метотрексатом [59]. В 2009 г. создан AID-регистр, включающий в себя информацию о пациентах с аутовоспалительными заболеваниями. Личные данные документируются после процедуры псевдонимизации в онлайн-реестре [46], а сыворотку и плазму крови пациента хранят в банке биоматериалов [13]. Так как по своему патогенезу сЮА расценивают, как аутовоспалительное заболевание, то больные с этой патологией так же включены в регистр. С 2009 по 2017 гг. в регистре насчитывалось 248 пациентов с сЮА [47].

В 2001 г. в Германии создан известный регистр RABBIT для долгосрочного наблюдения за взрослыми пациентами с ревматоидным артритом, получающими биологические препараты. RABBIT включен в международную исследовательскую сеть европейских регистров биологических препаратов [55].

В Австрии в 2010 г. создан регистр BIOREG, куда включены пациенты с ревматическими заболеваниями, получающие ГИБП [79]. Мы смогли найти опубликованные данные только по 2015 г., когда в BIOREG насчитывалось 970 пациентов с ревматоидным артритом, 276 – с псориатическим артритом, 407 – с спондилоартритом и 51 – с другими ревматическими заболеваниями: системной красной волчанкой, ювенильным идиопатическим артритом, воспалительными заболеваниями кишечника, болезнью Стилла. В 2016 г. опубликованы данные об инициации австрийскими ревматологами биологической терапии при более низкой активности заболевания, чем в других европейских странах для достижения лучших показателей [79].

В 1999 г. в Нидерландах появляется Голландский регистр артрита и биологической терапии у детей (ABC) с целью проведения мониторинга пациентов с ЮИА, начавших лечение биологическими препаратами с 1999 г. до достижения 18-летнего возраста. Описаны результаты лечения 335 пациентов с ЮИА без системных проявлений и 86 детей с системным ЮА. ГИБП назначались в период с 1999 по 2010 гг. У пациентов с ЮИА без системных проявлений наиболее часто применялся этанерцепт, у больных с системным ЮА – анакинра. ГИБП были более эффективны у детей с ЮИА без системных проявлений. По результатам анализа также показано, что с момента назначения ГИБП у пациентов с ЮИА сократилась частота применения ГКС и иммунодепрессантов [65].

Известен испанский регистр нежелательных явлений на фоне биологической терапии у пациентов с ревматическими заболеваниями (BIOBADASER), основанный в феврале 2000 г. В 2018 г. проведено крупное исследование, в котором проанализированы все пациенты, включенные в регистр с 2000 по 2015 гг., в том числе – 469 пациентов с ЮИА. По данным проведенного исследования прогноз заболевания и вероятность отмены биологической терапии после достижения ремиссии выше, если терапия инициирована в возрасте до 16 лет. Частота нежелательных явлений у детей

и взрослых пациентов с ЮИА, получавших ГИБП, одинакова; однако у детей в возрасте до 16 лет наблюдалось значительно больше инфекционных осложнений, чем у взрослых [11].

В чешский национальный регистр ATTRA включаются данные о пациентах с ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилоартритом, псориатическим артритом и ювенильным идиопатическим артритом, получающих биологические препараты [35]. На июнь 2016 г. в ATTRA включено 6800 пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями суставов, из них 5194 – получали ГИБП [68].

В Европе существует много регистров пациентов старше 18 лет с ревматическими заболеваниями, получающих биологические препараты. Например, в Италии существует два регистра: GISEA (Итальянская группа по изучению раннего артрита) [89] и объединение ревматологов Ломбардии (LORHE) [58], BIORX.si – в Словении, DANBIO – в Дании, I-RECORD – в Израиле, METEOR – в Нидерландах, NOR-DMARD – в Норвегии, REUMA.PT – в Португалии, ROB-FIN – в Финляндии, RRBR – в Румынии, SCQM – в Швейцарии, TARDIS в Бельгии, TURKBIO – в Турции [48].

По данным литературы в Соединенном Королевстве Великобритании и Северной Ирландии существует 2 регистра пациентов с ЮИА. В 2004 г. стартовало национальное проспективное обсервационное когортное исследование пациентов, получающих этанерцепт (BSPAR-ETN), для мониторинга эффективности и безопасности терапии этанерцептом в детском возрасте [19]. А в 2010 году – отдельный национальный регистр для детей с ЮИА, получающих другие ГИБП, кроме этанерцепта [39]. В двух указанных регистрах в период с 1 января 2004 г. по 11 апреля 2019 г. насчитывается 2361 пациент, получающий ГИБП [40].

В 2011 г. создан крупнейший международный регистр (Pharmachild), который на сегодняшний день включает 86 центров – членов детской международной организации (PRINTO) в 32 странах и Европейское Общество Детской Ревматологии (PRES) [82]. Основные цели регистра: 1)

наблюдение детей с ЮИА на предмет активности заболевания и сопутствующей патологии; 2) мониторинг развития частоты нежелательных явлений; 3) оценка долгосрочной эффективности и безопасности генно-инженерной и иммуносупрессивной терапии при ЮИА. Реестр Pharmachild содержит как ретроспективную, так и проспективную когорту больных [29].

В Северной Америке в 2002 г. создано мощнейшее исследовательское детское ревматологическое сообщество (CARRA), которое на настоящий день объединяет более 90% детских ревматологов из 120 центров по всей территории США и Канады [62]. В 2010 г. на основании клинических исследований, проводимых CARRA, создан CARRA-регистр, который на тот момент включал данные почти 9 500 пациентов из 62 учреждений, из них 528 – с сЮИА [38]. Регистр продемонстрировал возможность сбора данных большой когорты пациентов с различными ревматическими заболеваниями. Полученные результаты использованы для описания фенотипов, схем лечения и исходов ряда ревматических заболеваний у детей. В течение нескольких лет наблюдался перерыв в деятельности CARRA-регистра из-за прекращения финансирования, а в июле 2015 г. она была возобновлена в качестве более адаптированной платформы для различных типов исследований [18, 27]. Через год регистр CARRA включал 1192 пациента с ЮИА, из них 154 (13%) с системным вариантом заболевания [27]. С ноября 2016 г. по настоящее время в США и Канаде на основе регистра CARRA проводится длительное когортное исследование FROST (Варианты терапии первой линии при сЮИА, FiRst-line Options for Systemic juvenile idiopathic arthritis Treatment) по оценке эффективности различных режимов терапии, применяющихся в дебюте сЮИА с участием 60 детских ревматологических центров [12, 62]. Пациенты дают согласие на долгосрочный сбор данных, предполагается, что каждый пациент, внесенный в Регистр, будет находиться под наблюдением в течение как минимум 10 лет. Мало в каких странах проводится непрерывное наблюдение за пациентами во взрослом возрасте, что является важнейшим аспектом регистра CARRA [76].

В 2017 г. Канада создала собственный национальный регистр – Канадский альянс исследователей в области детской ревматологии (CAPRI) [9]. Целью регистра CAPRI является проспективный сбор информации о течении заболевания, исходах, осложнениях и нежелательных явлениях у детей с ЮИА в Канаде. На октябрь 2018 г. в CAPRI зарегистрировано в общей сложности 166 пациентов с ЮИА, из них 5% – с сЮИА. В 2022 г. проведено исследование, показавшее, что лечение ЮИА в Канаде соответствует рекомендациям АКР 2019 г. за исключением более частого использования пероральной формы метотрексата [67].

В Азии, по данным литературы, довольно мало подобных регистров. В Сингапуре существует регистр ревматических заболеваний у детей, который с апреля 1997 г. по сентябрь 2015 г. насчитывает 29 пациентов с диагнозом сЮИА. Анализ данных регистра показал, что длительность периода от появления первых симптомов заболевания до установления диагноза в среднем составляет 1 месяц, что сЮИА одинаково часто встречается у мальчиков и девочек, средний возраст дебюта составляет 6,7 лет; 16/29 детей получали ГИБП: ингибиторы ФНО α – 7, тоцилизумаб – 11, абатацепт – 2 пациента [99].

В Японии с 2012 по 2018 гг. насчитывалось 126 пациентов с сЮИА, 65 девочек и 61 мальчик, средний возраст составил 10,5 лет. В этой группе чаще всего назначался тоцилизумаб (71%) и адалимумаб (22,6%). В 87,1% случаев требовалось назначение пероральных ГКС. В качестве иммунодепрессантов 38,7, 22,6 и 19,4% пациентов получали метотрексат, такролимуса гидрат и циклоспорин, соответственно [33].

В Южной Африке существует Южноафриканский регистр биологических препаратов для лечения ревматических заболеваний (SABIO), однако в литературе опубликовано довольно мало информации по данному регистру. В 2020 г. проведено исследование частоты развития туберкулеза у пациентов, получающих ГИБП. С 1999 по 2017 гг. в регистре насчитывалось 96 случаев туберкулеза при ревматических заболеваниях, из них – у 55

пациентов с ревматоидным артритом, 27 – с анкилозирующим спондилоартритом, 27 – с псориатическим артритом и 4 пациентов – с ювенильным идиопатическим артритом; у 60/96 пациентов диагностирован туберкулез легких, у 36/96 – внелегочный туберкулез [69].

В Российской Федерации в 2017 г. до включения юношеского артрита с системным началом в программу семи высокочастотных нозологий и в Федеральный регистр Министерства здравоохранения Российской Федерации в ревматологическом отделении ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России разработана электронная база данных «Общероссийский регистр пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом» и проведено первое в РФ ретроспективное исследование ее эффективности как инструмента многолетнего мониторинга заболевания и медицинской помощи у 384 пациентов с сЮИА [6]. На основании анализа данных электронной базы данных установлены особенности системного ЮИА; проведен анализ медицинской помощи; проанализирована лекарственная терапия до и после верификации диагноза; проведен многолетний (с 2002 по 2015 гг.) сравнительный анализ медицинской помощи детям с сЮИА, включенных в регистр [5, 6]. Показано, что в течение 13 лет значительно улучшилось качество медицинской помощи детям с сЮИА: в 2015 г. в сравнении с 2002 и 2010 гг. 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 [5].

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

До 2007 г. в Российской Федерации отсутствовали нормативные документы, регламентирующие оказание медицинской помощи детям с

ревматическими заболеваниями. В 2007 г. сделан первый шаг к организации детской ревматологической службы в Российской Федерации: разработан и утвержден Приказ Минздравсоцразвития России №29 от 15.01.07 «О совершенствовании оказания ревматологической помощи детям в Российской Федерации»², в котором обозначен перечень подразделений, обязательных для медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь детям с ревматическими заболеваниями. Следующим важным этапом стало утверждение в 2010 г. Порядка оказания медицинской помощи детям с ревматическими болезнями³, (далее – Порядок), в соответствии с которым первичная специализированная медико-санитарная (амбулаторная) помощь детям при ревматических болезнях должна оказываться врачом-ревматологом в ревматологическом кабинете. В течение последующих 6 лет Порядок дважды актуализировался, и в настоящее время действует Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 25 октября 2012 г. N 441н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи детям по профилю "ревматология"»⁴.

Первые стандарты оказания стационарной и амбулаторно-поликлинической медицинской помощи взрослым и детям с ревматическими болезнями (далее – Стандарты), в том числе с ревматоидным артритом, разработаны в 2005-2006 гг.^{5,6,7}, а в 2012 г. утвержден первый стандарт оказания медицинской помощи детям с Юношеским артритом с системным

² Приказ Минздравсоцразвития России №29 от 15.01.2007 «О совершенствовании организации ревматологической помощи детям в Российской Федерации». Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2007;74(7):130-131.

³ Приказ Минздравсоцразвития Российской Федерации №1074 от 6 декабря 2010 г. (Зарегистрирован в Министерстве юстиции Российской Федерации 21 января 2011 года, регистрационный № 19551)

⁴ Приказ Министерства Здравоохранения Российской Федерации №441н от 25 октября 2012 года (с изменениями на 21 февраля 2020 года). Зарегистрирован в Министерстве юстиции Российской Федерации 25 декабря 2012 года, регистрационный № 26370 с изменениями, внесенными приказами Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12 октября 2016 года № 775н (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 2 ноября 2016 года, регистрационный № 44225) и от 21 февраля 2020 года № 114н (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 28 июля 2020 года, регистрационный № 59083)

⁵ Приказ Минздравсоцразвития РФ от 20 сентября 2005 г. № 587 "Об утверждении стандарта медицинской помощи больным ревматоидным артритом"

⁶ Приказ Минздравсоцразвития Российской Федерации от 13 января 2006 года № 21 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным ревматоидным артритом»

⁷ Приказ Минздравсоцразвития РФ от 07.12.2004 № 302 "Об утверждении стандарта медицинской помощи больным дерматополимиозитом"

началом⁸, в который включены все медицинские услуги и лекарственные препараты, необходимые для установления этого диагноза, а также оказания медицинской помощи пациентам с установленным диагнозом в стационарных и амбулаторных условиях. В 2012 г. юношеский артрит с системным началом (Код МКБ-10 M08.2) включен в Перечень жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний⁹.

В 2016 г. разработаны клинические рекомендации по диагностике и лечению сЮА, в которые впервые включены алгоритмы действий врача, маршрутизации пациентов и критерии качества оказания медицинской помощи, обязательные к выполнению в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10 мая 2017 г. № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи»¹⁰.

В 2021 г. на основе актуализированных клинических рекомендаций разработан стандарт оказания медицинской помощи детям с сЮА на этапах диагностики (в том числе – дифференциальной) и лечения заболевания, а также его осложнений в стационарных и амбулаторных условиях всеми современными противоревматическими препаратами, включая ГИБП¹¹.

В 2018 г. сЮА включен в программу 7 высокочатратных нозологий¹², и согласно Постановлению Правительства РФ №1416 от 29.11.2018 г.¹³ все

⁸ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 7 ноября 2012 г. №668н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при юношеском артрите с системным началом» (Зарегистрирован в Министерстве юстиции Российской Федерации 22 января 2013 года, регистрационный № 26665)

⁹ Постановление Правительства Российской Федерации от 26 Апреля 2012 Г. № 403 «О Порядке ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента»

¹⁰ Зарегистрирован в Министерстве юстиции Российской Федерации 17 мая 2017 года, регистрационный № 46740

¹¹ Проект Приказа Министерства здравоохранения РФ "Об утверждении стандарта медицинской помощи детям при юношеском артрите с системным началом (диагностика и лечение)" (подготовлен Минздравом России 29.06.2023)

¹² Федеральный закон от 03.08.2018 N 299-ФЗ "О внесении изменений в Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" (Принят Государственной Думой 16 июня 2021 года, Одобрен Советом Федерации 23 июня 2021 года)

¹³ Постановление Правительства РФ №1416 от 29.11.2018 г. «О порядке организации обеспечения лекарственными препаратами лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипопитарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, гемолитико-уремическим синдромом, юношеским артритом с системным началом, мукополисахаридозом I, II и VI типов, апластической анемией неуточненной, наследственным дефицитом факторов II (фибриногена), VII (лабильного), X

пациенты с установленным диагнозом сЮА включены в Федеральный Регистр, что дало возможность получить четкие статистические данные о заболеваемости и распространенности сЮА в РФ, особенностях его течения, а также проанализировать объем диагностических исследований и лекарственной терапии на этапе установления диагноза в разные периоды: до и после утверждения нормативных документов, регламентирующих оказание медицинской помощи детям с ревматическими заболеваниями (Порядка и Стандартов), разработки и внедрения клинических рекомендаций. Полученные данные и результаты проведенного анализа весьма актуальны для дальнейшего повышения качества и доступности медицинской помощи детям с сЮА.

1.3. Заключение

Регистр – один из основных инструментов организации оказания медицинской помощи – система, состоящая из информационной части (информация о количестве пациентов, спектре и тяжести патологии, о динамике состояния каждого пациента, о получении и расходе каждым пациентом специфических препаратов, полученных лечебных воздействиях) и аналитической части (эффективность терапии, планирование индивидуальной и региональной потребности в специфических препаратах и лечебных воздействиях, разработка и оценка протоколов ведения и др.).

Благодаря созданию Федерального Регистра стало возможным узнать не только точное число пациентов с орфанными заболеваниями, к которым отнесен юношеский артрит с системным началом, но и проанализировать

(Стюарта-Прауэра), лиц после трансплантации органов и (или) тканей, а также о признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации» (вместе с «Правилами организации обеспечения лекарственными препаратами лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, гемолитико-уремическим синдромом, юношеским артритом с системным началом, мукополисахаридозом I, II и VI типов, апластической анемией неуточненной, наследственным дефицитом факторов II (фибриногена), VII (лабильного), X (Стюарта-Прауэра), лиц после трансплантации органов и (или) тканей», «Правилами ведения федерального регистра лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, гемолитико-уремическим синдромом, юношеским артритом с системным началом, мукополисахаридозом I, II и VI типов, апластической анемией неуточненной, наследственным дефицитом факторов II (фибриногена), VII (лабильного), X (Стюарта-Прауэра), лиц после трансплантации органов и (или) тканей»))

зависимость эволюции диагностики и лечения от совершенствования нормативной базы, что явилось основанием для проведения настоящего исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Условия проведения

Работа выполнена на базе Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – д.м.н., профессор Фисенко А.П.) в ревматологическом отделении (зав. отделением – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, Е.И. Алексеева).

Проведено ретроспективное исследование 927 выписных эпикризов пациентов с установленным диагнозом сЮА, получающих генно-инженерные биологические препараты, включенных в Федеральный Регистр.

2.2. Критерии соответствия

2.2.1. Критерии включения пациентов в исследование

- Включение в Федеральный Регистр на момент начала исследования – 01.08.2022 г.
- Подтвержденный диагноз сЮА по критериям ILAR (International League of Associations for Rheumatology).
- Проведение терапии ГИБП (тоцилизумабом/канакинумабом/адалимумабом/этанерцептом).

2.2.2. Критерии невключения пациентов в исследование

- Включение в Федеральный Регистр после 01.08.2022 г.
- Наличие у пациента:
 - псориаза (в том числе в анамнезе)
 - анкилозирующего спондилита
 - артрита, ассоциированный с энтезитом
 - сакроилеита в сочетании с воспалительными заболеваниями кишечника
 - синдрома Рейтера
 - острого переднего увеита
 - артрита, ассоциированного с HLA-B27 антигеном (у мальчиков в возрасте старше 6 лет)
 - диагностированного аутовоспалительного синдрома

- Наличие одного из вышеперечисленных заболеваний у родственников первой линии родства (родители, сибсы)
- Наличие у пациента положительного ревматоидного фактора в сыворотке крови не менее, чем в двух анализах в течение 3 месяцев.

2.3. Дизайн исследования

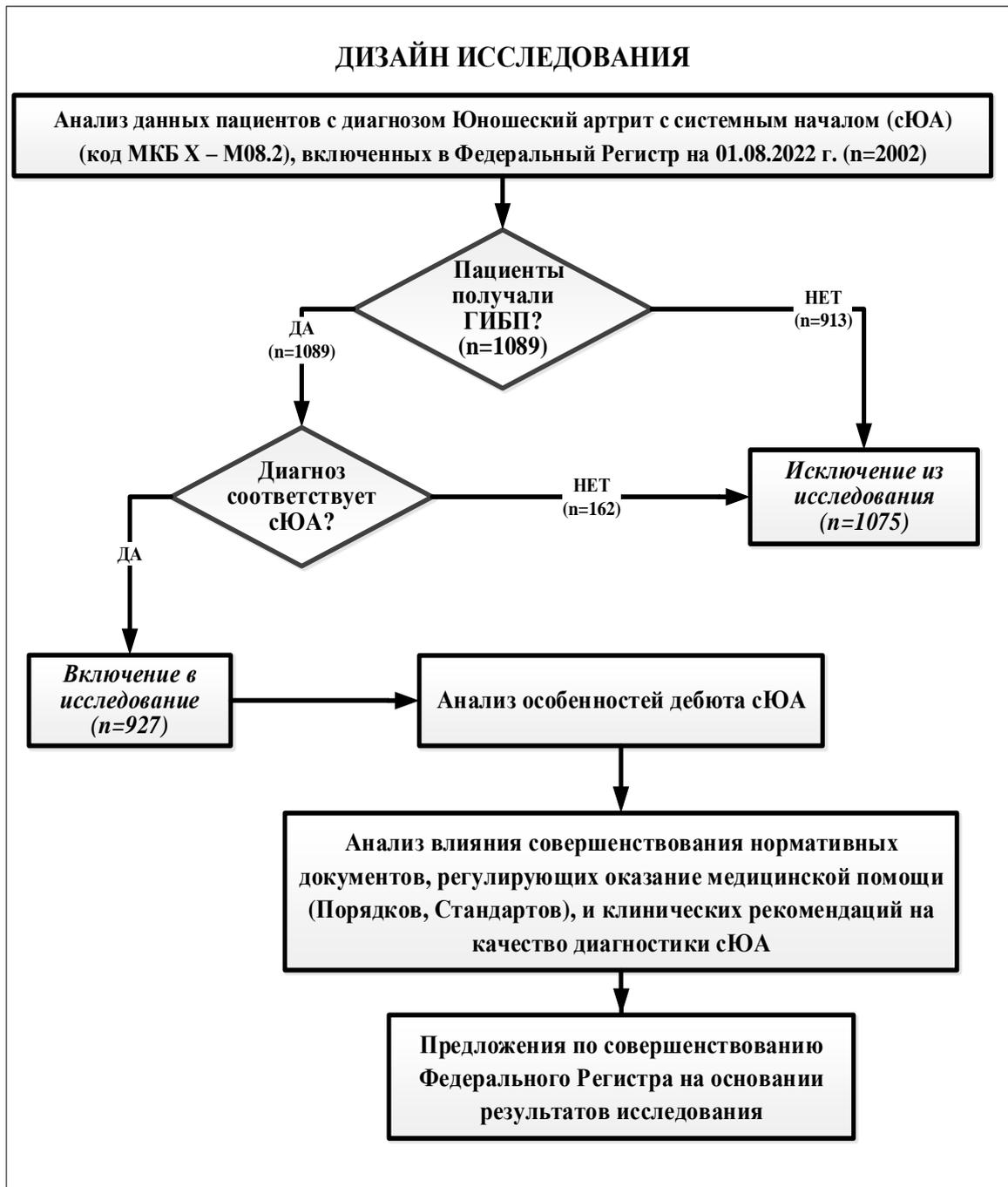


Рисунок 1. Дизайн исследования.

2.4. Участники исследования

На момент начала исследования (01.08.2022 г.) в Федеральный Регистр включено 2002 пациента с установленным диагнозом «Юношеский артрит с системным началом», из них ГИБП получали – 1089 (54,4%). Из анализа исключены 913 (45,6%) пациентов, не получавших ГИБП и 162 (8%), диагноз которых не соответствовал критериям включения.

2.5. Анализируемые показатели

1. Пол, возраст, возраст дебюта сЮА, возраст на момент включения в исследование, длительность сЮА.

2. Распределение пациентов по Федеральным Округам (далее – ФО) и по субъектам РФ.

3. Клинические и лабораторные проявления сЮА.

3.1. Клинические проявления сЮА: фебрильная лихорадка, сыпь, гепато-и/или спленомегалия, серозит, артралгии, активный артрит.

3.2. Лабораторные проявления сЮА: концентрация гемоглобина, абсолютное число эритроцитов, лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов и тромбоцитов крови, СОЭ, активность АЛТ, АСТ, ЛДГ, концентрация СРБ, ферритина, триглицеридов, прокальцитонина (далее – ПКТ) в сыворотке крови, Д-димера, фибриногена в крови.

3.3. Развитие вторичного гемофагоцитарного синдрома.

4. Диагнозы, установленные до верификации диагноза; сроки установления диагноза после дебюта сЮА, частота и сроки госпитализации в специализированные ревматологические отделения Федеральных центров.

5. Объем исследований, в том числе в расчете на одного пациента, выполненных на этапе первичной диагностики сЮА и его соответствия актуальным клиническим рекомендациям (2021 г.) в общей когорте и по Федеральным округам Российской Федерации.

Перечень исследований, обязательных для проведения всем пациентам на этапе первичной диагностики сЮА, в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями (2021 г.) представлен в табл. 1.

Таблица 1. Перечень исследований, обязательных для проведения всем пациентам на этапе первичной диагностики сЮА, в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями (2021 г.).

Лабораторные исследования	
1	Общий (клинический) анализ крови развернутый
2	Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)
3	Анализ крови биохимический общетерапевтический
4	Определение уровня СРБ в сыворотке крови
5	Определение содержания в крови антител к антигенам ядра клетки и ДНК; цитоплазме нейтрофилов (АНЦА), РНК, циклическому цитруллиновому пептиду (АЦПП); Sm-антигену; Scl-70, ревматоидного фактора (РФ), антицентромерных антител (далее – определение содержания антител, характерных для других ревматических заболеваний)
6	Определение HLA-антигенов (антигена HLA-B27)
7	Определение уровня С3, С4 фракции комплемента в крови*
8	Определение уровня иммуноглобулинов крови
9	Определение уровня антистрептолизина-О
10	Общий (клинический) анализ мочи
11	Комплекс исследований для диагностики криопирин-ассоциированных синдромов и других аутовоспалительных синдромов
12	Исследование уровня прокальцитонина в крови
13	Иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови
14	Проведение очаговой пробы с туберкулином (реакция Манту, тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении)
15	Определение в крови антител классов А, М, G (IgA, IgM, IgG) к хламидии птичьей (<i>Chlamydia psittaci</i>), хламидии трахоматис (<i>Chlamydia trachomatis</i>), микоплазме пневмонии (<i>Mycoplasma pneumoniae</i>), сальмонелле кишечной (<i>Salmonella enterica</i>), иерсинии псевдотуберкулеза (<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>)
16	Определение ДНК вирусов Эпштейна-Барр (<i>Epstein-Barr virus</i>), цитомегаловируса (Cytomegalovirus), вируса простого герпеса 1 и 2 типов (<i>Herpes simplex virus types 1, 2</i>) методом ПЦР в периферической крови (количественное исследование), слюне и моче (далее – определение ДНВ вирус герпетической группы методом ПЦР в периферической крови)

Таблица 1. Перечень исследований, обязательных для проведения всем пациентам на этапе первичной диагностики сЮА, в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями (2021 г.) (продолжение).

17	Микробиологическое (культуральное) исследование слизи с миндалин и задней стенки глотки на аэробные и факультативно анаэробные микроорганизмы
18	Микробиологическое (культуральное) исследование крови и мочи на стерильность
19	Исследование уровня кальпротектина в кале
Инструментальные диагностические исследования	
20	Проведение комплексного ультразвукового исследования (УЗИ) внутренних органов
21	Эхокардиография (ЭхоКГ)
22	Регистрация ЭКГ
23	УЗИ пораженных суставов
24	Рентгенография/компьютерная томография (КТ) пораженных суставов
25	Магнитно-резонансная томография (МРТ) пораженных суставов
26	Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с биопсией желудка/двенадцатиперстной кишки с определением <i>Helicobacter pylori</i>
27	Колоноскопия, с биопсией и патологоанатомическим исследованием биопсийного (операционного) препарата толстой
28	КТ органов грудной полости
29	Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза с внутривенным контрастированием
30	Получение цитологического препарата костного мозга путем пункции и гистологического препарата костного мозга с применением анестезиологического пособия (включая раннее послеоперационное ведение) с цитологическим исследованием мазка костного мозга (миелограмма), патологоанатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов
Иные диагностические исследования	
31	Прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога первичный
32	Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный
33	Прием (осмотр, консультация) врача-детского стоматолога первичный*

Примечание: *не включено в исследование

Проводился сравнительный анализ диагностических исследований, данные о которых имеются в выписных эпикризах, с объемом, указанным в клинических рекомендациях. В анализ включены все исследования, необходимые на этапе установления диагноза сЮА, за исключением «прием (консультации) врача-детского стоматолога» и значений уровня С3, С4 фракции комплемента в крови, информация о которых отсутствует в выписных эпикризах пациентов, включенных Регистр.

Таблица 2. Распределение пациентов с сЮА, включенных в исследование, по временным периодам в зависимости от Федерального округа.

№	Федеральный округ	Число пациентов, абс (%)				
		Всего по РФ 1971-2022 n=927	Годы			
			1971-2011 n=237	2012- 2016 n=196	2017- 2020 n=335	2021- 2022 n=159
1	ЦФО	221 (23,8)	47 (21,3)	49(22,2)	84 (38)	40 (18)
2	СЗФО	93 (10)	30 (32,3)	21 (22,6)	33 (35,5)	9 (9,7)
3	ЮФО	97 (10,5)	23 (23,7)	23 (23,7)	38 (39,2)	13 (13,4)
4	ПФО	206 (22,2)	60 (29,1)	45(19,3)	62 (30)	39 (18,9)
5	УФО	88 (9,5)	20 (22,7)	17 (17)	27 (30,7)	24 (27,3)
6	СибФО	98 (10,6)	32 (32,7)	19 (19,4)	35 (35,7)	12 (12,2)
7	ДФО	39 (4,2)	7 (17,9)	7 (17,9)	18 (46,2)	7 (17,9)
8	СКФО	85 (9,2)	18 (21,2)	15 (17,6)	37 (43,5)	15 (17,6)

Примечание: ЦФО – Центральный Федеральный округ; СЗФО – Северо-Западный Федеральный округ; ЮФО – Южный Федеральный округ; ПФО – Поволжский Федеральный округ; УФО – Уральский Федеральный округ; СибФО – Сибирский Федеральный округ; ДФО – Дальневосточный Федеральный округ; СКФО – Северо-Кавказский Федеральный округ.

Для оценки зависимости объема диагностических исследований от изменений нормативной базы (утверждения Порядка и Стандартов), разработки и актуализации клинических рекомендаций, выбраны следующие временные периоды:

1) 1971–2011 гг. – до разработки и утверждения Порядка и Стандартов – n=237/927 (25,6%);

2) 2012–2016 гг. – после утверждения Порядка и Стандартов – n=196/927 (21,1%);

3) 2017–2020 гг. – после утверждения клинических рекомендаций и Приказа МЗ РФ 203н – n=335/927 (36,1%);

4) 2021–2022 гг. – после актуализации клинических рекомендаций – n=159/927 (17,2%).

Проведена сравнительная оценка объема выполненного обследования на этапе первичной диагностики у пациентов с сЮА, включенных в исследование, по Федеральным округам Российской Федерации.

Распределение пациентов с сЮА, включенных в исследование, в зависимости от Федерального округа Российской Федерации в соответствии с выбранными временными периодами представлено в табл. 2.

2.6. Источники данных

Выполнен анализ выписных эпикризов пациентов с установленным диагнозом «Юношеский артрит с системным началом», получающих генно-инженерные биологические препараты по программе 14 высокочувствительных нозологий, включенных в Федеральный Регистр лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, гемолитико-уремическим синдромом, юношеским артритом с системным началом, мукополисахаридозом I, II и VI типов, лиц после трансплантации органов и (или) тканей.

2.7. Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным независимым этическим комитетом ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» (протокол №11 от 25.11.2021).

2.8. Методы статистической обработки данных

Статистическая обработка полученных данных выполнялась при помощи пакета программ R-Studio версия 2022.12.0 (Posit Software, PBC).

Для количественных признаков перед описанием данных проводилась проверка характера распределения значений переменных в группах сравнения с использованием критерия Шапиро–Уилкса. Выборка считалась нормальной при значении p -value более 0,05. Большинство данных имело распределение отличное от нормального.

Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы (Me), межквартильного интервала (IQR), минимальных и максимальных значений [min; max] и/или среднего арифметического (M), стандартного отклонения (Sd) и стандартной ошибки среднего (Se), качественных – с указанием абсолютных значений (n/N) и процентных долей (%).

Межгрупповые сравнения в подгруппах по качественным показателям выполнены с использованием точного критерия Фишера и критерия χ^2 , по количественным показателям – при сравнении 2-х групп с использованием критерия Манна Уитни или t -критерия Стьюдента для несвязанных выборок, 3 и более групп – с использованием критерия Краскела–Уоллиса, с последующим попарным сравнением с применением критерия Данна. Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На данном этапе работы решались следующие задачи:

1. Определить особенности дебюта юношеского артрита с системным началом (возраст дебюта, гендерные характеристики, триггерные факторы, клинические проявления, лабораторные показатели).
2. Проанализировать зависимость длительности этапа диагностики юношеского артрита с системным началом от совершенствования нормативной базы в Российской Федерации и по Федеральным округам.
3. Провести анализ зависимости длительности периода между дебютом заболевания и госпитализацией в федеральный/региональный центр от совершенствования нормативной базы в Российской Федерации и по Федеральным округам.
4. Оценить зависимость объема лабораторных и инструментальных исследований, проведенных на этапе установления диагноза сЮА, от совершенствования нормативной базы в Российской Федерации и по Федеральным округам.

3.1. Характеристика пациентов с сЮА, включенных в исследование

На момент начала исследования (01.08.2022 г.) в Регистр включено 2002 пациента с установленным диагнозом юношеский артрит с системным началом, из них ГИБП получали 1089/2002 (54,4%) пациентов. Из анализа исключены 913/2002 (45,6%) пациентов, не получавших ГИБП, и 162/2002 (8%), диагноз которых не соответствовал критериям включения: 119/162 (73,5%) пациентов с генетически подтвержденным аутовоспалительным синдромом, 19/162 (11,7%) – с недифференцированным аутовоспалительным синдромом, 9/162 (5,6%) – с подтвержденным иммунодефицитным состоянием, 7/162 (4,3%) – с увеитом, 3/162 (1,9%) – с псориазом, 3/162 (1,9%) – с артритом, ассоциированным с HLA-B27, 1/162 (0,6%) – с установленным позже 18 лет диагнозом сЮА, у 1/162 (0,6%) – с

положительным ревматоидным фактором в сыворотке крови, определявшимся не менее, чем в двух анализах в течение 3 месяцев.

Таким образом, в исследование включено 927 пациентов.

Характеристика пациентов с сЮА, включенных в исследование, представлена в табл. 3.

Проанализированы данные выписных эпикризов 927 пациентов с сЮА, получающих ГИБП (504/927 (54,4%) женского пола и 423/927 (45,6%) – мужского), из них 683/927 (73,7%) – в возрасте до 18 лет и 244/927 (26,3%) – старше 18 лет, которым диагноз сЮА установлен в детском возрасте (табл.3).

Таблица 3. Характеристика пациентов с сЮА, включенных в исследование (n=927).

Показатель	Значение
Девочки, абс. (%)	504 (54,4)
Мальчики, абс. (%)	423 (45,6)
Пациенты в возрасте до 18 лет, абс. (%)	683 (73,7)
Пациенты в возрасте после 18 лет, абс. (%)	244 (26,3)
Возраст пациентов с сЮА на момент включения в исследование, годы, Me (IQR) [min; max], из них	13,4 (9;18,2) [0,9; 58,2]
Пациенты в возрасте $0 \geq 5$ лет, абс. (%)	60 (6,5)
Пациенты в возрасте $5 \geq 10$ лет, абс. (%)	224 (24,2)
Пациенты в возрасте $10 \geq 15$ лет, абс. (%)	256 (27,6)
Пациенты в возрасте $15 \geq 18$ лет, абс. (%)	143 (15,4)
Возраст дебюта сЮА, годы, Me (IQR) [min; max]	4,87 (2,6;8,8) [0,2; 17,4]
Возраст дебюта сЮА $0 \geq 2$ лет, абс. (%)	151 (16,3)
Возраст дебюта сЮА $2 \geq 5$ лет, абс. (%)	321 (16,3)
Возраст дебюта сЮА $5 \geq 10$ лет, абс. (%)	262 (28,3)
Возраст дебюта сЮА $10 \geq 15$ лет, абс. (%)	153 (16,5)
Возраст дебюта сЮА $15 \geq 18$ лет, абс. (%)	40 (4,3)
Длительность сЮА от момента дебюта до включения в исследование, мес, Me (IQR) [min; max]	70 (36,2;143,4) [1; 648,2]
Длительность сЮА от момента установления диагноза до включения в исследование, мес., Me (IQR) [min; max]	62 (30,7;133,6) [0,7; 621,7]

3.1.1. Возрастные и гендерные характеристики пациентов с сЮА, включенных в исследование

В возрастном диапазоне 0–5 лет в исследование включено 59/927 (6,4%) пациентов, 5–10 лет – 225/927 (24,3%), 10–15 лет – 256/927 (27,6%), 15-18 лет – 143/927 (15,4%), старше 18 лет – 244/927 (26,3%) пациентов.

Медиана возраста дебюта сЮА у пациентов, включенных в исследование, составила 4,87 г. В возрасте до 2 лет заболевание дебютировало у 151/927 (16,3%) пациентов, от 2 до 5 лет – у 321/927 (34,6%), от 5 до 10 лет – у 262/927 (28,3%), от 10 до 15 лет – у 153/927 (16,5%), от 15 до 18 лет – у 40/927 (4,3%) пациентов (табл. 3). Медиана возраста на момент включения в исследование составила 13,4 (IQR:9;18,2), [0,94; 58,2] г., длительности сЮА от момента дебюта заболевания до включения в исследование – 70,00 (IQR:36,25;143,38), [1,00; 648,17] мес.; длительности сЮА от момента установления диагноза до включения в исследование – 62,03 (IQR:30,71;133,60), [0,73; 621,66] мес. (табл.3).

3.1.2. Территориальное распределение пациентов с сЮА, включенных в исследование

Распределение пациентов с сЮА, включенных в исследование, по Федеральным округам РФ представлено в табл. 4.

Таблица 4. Распределение пациентов с сЮА, включенных в исследование, по Федеральным округам РФ (n=927).

№	Федеральный округ	Абс. (%)
1.	Центральный федеральный округ	221 (23,8%)
2.	Приволжский федеральный округ	206 (22,3%)
3.	Сибирский федеральный округ	98 (10,6%)
4.	Южный федеральный округ	97 (10,4%)
5.	Северо-Западный федеральный округ	93 (10%)
6.	Уральский федеральный округ	88 (9,4%)
7.	Северо-Кавказский федеральный округ	85 (9,2%)
8.	Дальневосточный федеральный округ	39 (4,3%)

Наибольшее число пациентов с сЮА зарегистрировано в Центральном – 221/927 (23,8%) и Приволжском – 206/927 (22,2%) Федеральных округах,

наименьшее – 39/927 (4,2%) – в Дальневосточном Федеральном округе (табл.4).

Распределение пациентов с сЮА, включенных в исследование, по субъектам РФ представлено в табл. 5.

Таблица 5. Распределение пациентов с сЮА, включенных в исследование, по субъектам РФ (n=927).

№	Субъект	Абс. (%)	№	Субъект	Абс. (%)
1	Алтайский край	14 (1,5%)	44	Республика Адыгея	2 (0,2%)
2	Амурская область	3 (0,3%)	45	Республика Алтай	4 (0,4%)
3	Архангельская область	5 (0,5%)	46	Республика Башкортостан	25 (2,6%)
4	Астраханская область	5 (0,5%)	47	Республика Бурятия	3 (0,3%)
5	Белгородская область	9 (0,9%)	48	Республика Дагестан	16 (1,7%)
6	Брянская область	8 (0,8%)	49	Республика Ингушетия	3 (0,3%)
7	Владимирская область	6 (0,6%)	50	Республика Калмыкия	2 (0,2%)
8	Волгоградская область	15 (1,6%)	51	Республика Карелия	1 (0,1%)
9	Вологодская область	15 (1,6%)	52	Республика Коми	3 (0,3%)
10	Воронежская область	9 (0,9%)	53	Республика Крым	9 (0,9%)
11	Еврейская автономная область	0 (0%)	54	Республика Марий Эл	1 (0,1%)
12	Забайкальский край	0 (0%)	55	Республика Мордовия	3 (0,3%)
13	Ивановская область	3 (0,3%)	56	Республика Саха (Якутия)	6 (0,6%)
14	Иркутская область	11 (1,2%)	57	Республика Татарстан	33 (3,5%)
15	Кабардино-Балкарская Республика	8 (0,8%)	58	Республика Северная Осетия – Алания	11 (1,1%)
16	Калининградская область	7 (0,8%)	59	Республика Тыва	1 (0,1%)
17	Калужская область	9 (0,9%)	60	Республика Хакасия	1 (0,1%)
18	Камчатский край	1 (0,1%)	61	Ростовская область	25 (2,6%)
19	Карачаево-Черкесская Республика	3 (0,3%)	62	Рязанская область	10 (1,1%)
20	Кемеровская область	10 (1,1%)	63	Самарская область	17 (1,8%)
21	Кировская область	11 (1,2%)	64	Санкт-Петербург	29 (3,1%)
22	Костромская область	0 (0%)	65	Саратовская область	23 (2,4%)
23	Краснодарский край	36 (3,8%)	66	Сахалинская область	6 (0,6%)
24	Красноярский край	11 (1,2%)	67	Свердловская область	29 (3,1%)
25	Курганская область	3 (0,3%)	68	Севастополь	3 (0,3%)
26	Курская область	5 (0,5%)	69	Смоленская область	6 (0,6%)
27	Ленинградская область	20 (2,1%)	70	Ставропольский край	29 (3,1%)
28	Липецкая область	11 (1,2%)	71	Тамбовская область	4 (1,7%)
29	Магаданская область	1 (0,1%)	72	Тверская область	13 (1,4%)
30	Москва	75 (8%)	73	Томская область	5 (0,5%)
31	Московская область	35 (3,7%)	74	Тульская область	7 (0,7%)

Таблица 5. Распределение пациентов с сЮА, включенных в исследование, по субъектам РФ (n=927) (продолжение).

32	Мурманская область	5 (0,5%)	75	Тюменская область	18 (1,9%)
33	Ненецкий автономный округ	0 (0%)	76	Удмуртская Республика	17 (1,8%)
34	Нижегородская область	13 (1,4%)	77	Ульяновская область	10 (1,1%)
35	Новгородская область	5 (0,5%)	78	Хабаровский край	9 (0,9%)
36	Ямало-Ненецкий автономный округ	7 (0,8%)	79	Ханты-Мансийский автономный округ – Югра	7 (0,7%)
37	Новосибирская область	25 (2,6%)	80	Херсонская область	0 (0%)
38	Омская область	13 (1,4%)	81	Челябинская область	24 (2,5%)
39	Оренбургская область	17 (1,8%)	82	Чеченская Республика	15 (1,6%)
40	Орловская область	5 (0,5%)	83	Чувашская Республика	7 (0,8%)
41	Пензенская область	5 (0,5%)	84	Ярославская область	6 (0,6%)
42	Пермский край	24 (2,5%)	85	Псковская область	3 (0,3%)
43	Чукотский автономный округ	0 (0%)	86	Приморский край	13 (1,4%)

Анализ распределения пациентов с сЮА, включенных в Регистр, по субъектам РФ показал, что наибольшее число из них проживает в г. Москва — 75/927 (8,1%), Краснодарском крае — 36/927 (3,9%), Московской области — 35/927 (3,8%), Республике Татарстан — 33/927 (3,6%), Свердловской, Ставропольской областях и в г. Санкт-Петербург — по 29/927 (3,1%), в Новосибирской, Ростовской областях и в Республике Башкортостан — по 25 (2,6%). Наименьшее – по 1 (0,1%) пациенту – в Камчатском крае, Магаданской области, в республиках Карелия, Марий-Эл, Тыва и Хакасия (табл. 5).

3.1.3. Триггерные факторы

Триггерные факторы сЮА у пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 6.

Триггерные факторы заболевания выявлены у 119/927 (12,8%) пациентов, включенных в исследование, из них у 62/119 (52,1%) пусковым фактором заболевания явилась бактериальная или вирусная инфекция, у 21/119 (17,6%) – травма, у 16/162 (13,4 %) – вакцинация (у 9/16 (56,3%) – адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина (АКДС), у 3/16 (18,8%) – вакцина для профилактики кори, краснухи и паротита, у 1 (6,3%) – вакцинация от клещевого энцефалита, у 1 (6,3%) – туляремиальная

живая вакцина, у 1 (6,3%) – вакцинация от вируса гриппа), у 11/162 (9,2%) – инсоляция, у 3/162 (2,5%) – укусы насекомых, у 3/162 (2,5%) – стресс, у 2/162 (1,7%) – перенесенное оперативное вмешательство, у 1/162 (0,8%) – погрешность в диете (табл.6).

У 808/927 (87,2%) пациентов триггерный фактор не установлен.

Таблица 6. Триггерные факторы сЮА у пациентов, включенных в исследование (n=927).

Триггерные факторы	Число пациентов, абс., % n=162/927
Инфекционное заболевание	62 (52,1%)
Травма	21 (17,6%)
Вакцинация	16 (13,4 %)
Инсоляция	11 (9,2%)
Укус насекомого	3 (2,5%)
Стресс	3 (2,5%)
Перенесенное оперативное вмешательство	2 (1,7%)
Погрешность в диете	1 (0,8%)

3.1.4. Клинические и лабораторные проявления сЮА в дебюте заболевания у пациентов, включенных в исследование

Клинические проявления

Частота развития клинических проявлений сЮА в дебюте заболевания у пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 7 и на рис. 2.

Таблица 7. Частота развития клинических проявлений в дебюте сЮА у пациентов, включенных в исследование (n = 927).

Показатель	Значение
Фебрильная лихорадка, абс. (%)	908 (98)
Артралгии, абс. (%)	850 (91,7)
Сыпь, абс. (%)	748 (80,7)
Активный артрит, абс. (%)	708 (76,4)
Гепато-и/или спленомегалия, абс. (%)	562 (60,6)
Лимфаденопатия, абс. (%)	383 (41,3)
Серозит, абс. (%)	198 (21,4)
Вторичный гемофагоцитарный синдром, абс. (%)	120 (13%)

У большинства пациентов сЮА характеризовался острым дебютом: фебрильная лихорадка наблюдалась у 908/927 (98%), пятнистая линейная сыпь, локализованная преимущественно на коже туловища и конечностей, не сопровождавшаяся зудом, усиливавшаяся на высоте лихорадки – у 748/927 (80,7%), лимфаденопатия – у 383/927 (41,3%), гепато- и/или спленомегалия – у 562/927 (60,6%), серозит – у 198/927 (21,4%) пациентов (табл. 7, рис.2).

Активный артрит в дебюте заболевания наблюдался у 708/927 (76,4%) пациентов: у 556/708 (78,5%) – полиартрит, у 92/708 (13%) и 60/708 (8,5%) олиго- и моноартрит, соответственно; у 850/927 (91,7%) – артралгии. У 130/927 (14%) пациентов суставной синдром развился в среднем через 24 (1,9;9,9) [0,20; 246,8] мес. от появления первых симптомов сЮА.

Медиана числа системных проявлений на 1 пациента составила 3 (2;5) [0; 8]; среднее значение $3,6 \pm 0,05$.



Рисунок 2. Частота развития клинических проявлений в дебюте сЮА у пациентов, включенных в исследование (n = 927).

Сочетание клинических симптомов сЮА в дебюте заболевания у пациентов, включенных в исследование, представлено на рис. 3.

Наиболее частыми сочетаниями клинических симптомов в дебюте сЮА являлись: лихорадка, сыпь, активный артрит – у 139/927 (15,1%); лихорадка, сыпь, активный артрит, гепатомегалия, спленомегалия, лимфаденопатия – у 92/927 (9,9%); лихорадка, сыпь, активный артрит, гепатомегалия, спленомегалия – у 91/927 (9,8%) пациентов (рис.3).

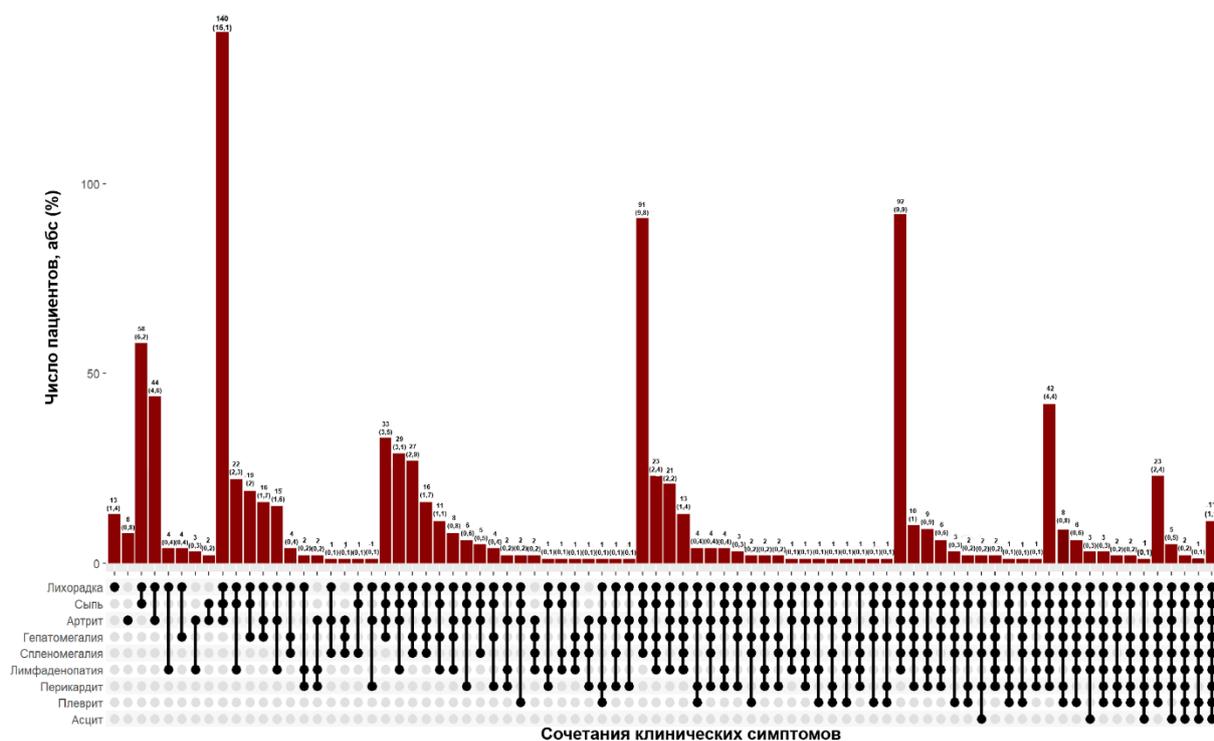


Рисунок 3. Сочетание клинических симптомов в дебюте сЮА у пациентов, включенных в исследование (n=927).

Все клинические проявления в дебюте сЮА (лихорадка, сыпь, активный артрит, гепатомегалия, спленомегалия, лимфаденопатия, перикардит, плеврит, асцит) зарегистрированы у 102/927 (11%) пациентов (рис.3).

Лабораторные проявления

Лабораторные проявления сЮА в дебюте заболевания у пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 8.

В дебюте заболевания определение концентрации гемоглобина выполнено у 668/927 (72,1%) пациентов, числа эритроцитов – у 661/927 (71,3%), тромбоцитов – у 675/927 (72,8%), лейкоцитов – у 665/927 (71,7%), нейтрофилов – у 653/927 (70,4%), лимфоцитов крови – у 663/927 (71,5%), СОЭ – у 727/927 (78,4%), активности АЛТ – у 683/927 (73,7%), АСТ – у 684/927 (73,8%), ЛДГ – 689/927 (74,3%), концентрации СРБ – у 686/927 (74%), ферритина – у 681/927 (73,5%), триглицеридов сыворотки крови – у 679/927 (73,2%), уровня Д-димера – у 680/927 (73,4%) и фибриногена крови – у 680/927 (73,4%) пациентов.

Таблица 8. Лабораторные проявления в дебюте сЮА у пациентов, включенных в исследование.

Показатель	Референсные значения	Медиана [25%; 75%] (min; max)
Гемоглобин, г/л (n=668)	120-145	97 [89; 107] (47; 150)
Эритроциты, млн./мкл (n=661)	4,5-5,3	3,9 [3,7; 4,2] (1,7; 5,64)
Тромбоциты, тыс./мкл (n=675)	150-440	551 [394, 700] (4; 1245)
Лейкоциты, тыс./мкл (n=665)	4,5-11,5	18,04 [13,7; 24,24] (0,69; 69)
Нейтрофилы, тыс./мкл (n=653)	1,1-5,8	15,6 [11,5; 21,5] (0,01; 51,62)
Лимфоциты, тыс./мкл (n=663)	1,5-6,5	3,8 [3,12; 4,915] (0,09; 18,7)
СОЭ, мм/ч (n=727)	2-20	50 [36; 62] (2; 170)
АЛТ, Ед/л (n=683)	5-40	34,2 [17,82; 47,5] (2,7; 2598)
АСТ, Ед/л, (n=684)	5-42	36 [25,775; 54,3] (2,47; 2138)
СРБ, мг/л (n=686)	0-5	66,75 [35,625; 104] (1,6; 475)
Ферритин, нг/мл (n=681)	14-124	178 [65,9; 428,7] (3,6; 121396)
ЛДГ, Ед/л (n=689)	91-295	327 [213; 470] (23,5; 4240)
Триглицериды, ммоль/л (n=679)	0,34-1,6	1,21 [0,89; 1,8] (0,04; 10,98)
Д-димер, мкг/мл (n=680)	0,1-0,56	1,8 [1,23; 3,2] (0,1; 10,18)
Фибриноген, г/л (n=680)	2,12-4,33	3,05 [3,7; 6,3] (0,5; 12)

Анализ лабораторных показателей в дебюте заболевания показал, что у большинства пациентов, включенных в исследование, наблюдались гипохромная анемия, лейкоцитоз, нейтрофилез, тромбоцитоз, значимое повышение показателя СОЭ и сывороточной концентрации СРБ (табл. 8).

Повышение показателя СОЭ выше референсных значений наблюдалось у 682/727 (93,81%) пациентов, числа лейкоцитов – у 556/665 (83,6%), нейтрофилов – у 602/653 (92,1%), тромбоцитов – у 460/675 (68,2%), эритроцитов – у 5/661 (0,8%), лимфоцитов крови – у 72/663 (10,9%) пациентов, концентрации СРБ – у 685/686 (99,9%), активности АЛТ – у

256/683 (37,5%), АСТ – у 263/684 (38,5%), ЛДГ – у 416/689 (60,4%), концентрации триглицеридов сыворотки крови – у 206/679 (30,3%) пациентов, уровня Д-димера – 645/680 (94,9%) и фибриногена крови – у 424/680 (62,35%) пациентов; снижение концентрации гемоглобина и числа эритроцитов крови – у 622/668 (93,1%) и 579/661 (87,6%) пациентов, соответственно (табл. 8).

Повышение концентрации ферритина сыворотки крови наблюдалось у 399/681 (58,5%) пациентов, из них у 120/681 (17,6%) – выше 684 нг/мл (что типично для развития вторичного ГФС).

В пределах референсных значений число лимфоцитов крови сохранялось у 582/663 (87,8%), лейкоцитов – у 93/665 (14%), эритроцитов – у 66/661 (10%), нейтрофилов – у 45/653 (6,9%), тромбоцитов – у 179/675 (26,5%), показатель СОЭ – у 45/727 (6,2%), уровень гемоглобина крови – у 46/668 (6,9%), концентрация СРБ в сыворотке крови – у 1/686 (0,1%), активность АЛТ – у 424/683 (62%), АСТ – у 420/684 (61,4%), ЛДГ – у 228/665 (34,3%), концентрация триглицеридов – 469/679 (69%), ферритина сыворотки крови – у 278/681 (40,8%), уровень Д-димера – у 35/680 (5,1%), фибриногена крови – у 206/680 (30,3%) пациентов.

В медицинской документации диагноз вторичный гемофагоцитарный синдром указан у 151/927 (16,3%) пациентов, однако при анализе эпикризов клинические и лабораторные маркеры вГФС: повышение сывороточной концентрации ферритина > 684 нг/л вГФС в сочетании с двумя из следующих показателей: число тромбоцитов $\leq 181 \times 10^9$ /л; активность АСТ сыворотки крови > 48 Ед/л; концентрация триглицеридов сыворотки крови > 156 мг/дл; концентрация фибриногена в крови ≤ 360 мг/дл выявлены у 120/151 пациента (79%). Таким образом, на основании проведенного анализа установлено, что в дебюте сЮА, вГФС развился у 120/927 (13%) пациентов, включенных в исследование.

Лабораторные маркеры гипервоспаления проанализированы у 120/681 (17,6%) пациентов с повышением концентрации ферритина сыворотки крови

>684 нг/мл. Определение концентрации гемоглобина выполнялось у 109/120 (90,8%) пациентов, числа эритроцитов – у 109/120 (90,8%), тромбоцитов – у 107/120 (89,2%), лейкоцитов – у 107/120 (89,2%), нейтрофилов – у 106/120 (88,3%), лимфоцитов крови – у 109/120 (90,8%), СОЭ – у 110/120 (91,7%), активности АЛТ – у 110/120 (91,7%), АСТ – у 110/120 (91,1%), ЛДГ – у 112/120 (93,3%), концентрации СРБ – у 110/120 (91,1%), триглицеридов сыворотки крови – у 111/120 (92,5%), уровня Д-димера – у 109/120 (90,8%) и фибриногена крови – у 112/120 (93,3%) пациентов.

Снижение числа эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов ($\leq 181 \times 10^9/\text{л}$) крови наблюдалось у 96/109 (88,1%), 11/107 (10,3%) и 25/107 (23,4%) пациентов с вГФС, соответственно: трехростковая цитопения – у 9/107 (8,4%); двухростковая – у 24/107 (22,4%): (тромбоцитопения+эритроцитопения – у 22/24 (91%), лейкопения+эритроцитопения – у 2/22 (9%)); одноростковая цитопения – у 74/107 (69,2%) (тромбоцитопения – у 3/74 (4%), эритроцитопения – у 71/74 (96%)). Снижение уровня фибриногена крови (≤ 360 мг/дл) зарегистрировано у 41/112 (36,6%); повышение активности АЛТ, АСТ, ЛДГ и концентрации триглицеридов в сыворотке крови – у 68/110 (61,8%), 68/110 (61,8%), 98/112 (87,5%) и 79/111 (71,2%) пациентов, соответственно.

3.2. Этапы оказания медицинской помощи пациентам с сЮА, включенным в исследование

3.2.1. Амбулаторный этап

Частота обращения пациентов, включенных в исследование, в амбулаторную медицинскую организацию в дебюте заболевания в зависимости от вступления в силу нормативных документов, регламентирующих оказание медицинской помощи детям с ревматическими заболеваниями (Порядков, Стандартов), и клинических рекомендаций представлена в табл. 9.

До утверждения Порядка и Стандартов (1971-2011 гг.) частота обращения пациентов в амбулаторную медицинскую организацию в дебюте

заболевания составила 20,3% (48/237), после утверждения Порядка и стандартов (2012-2016 гг.) – достоверно увеличилась до 36,2% (71/196; $p=0,000$), в последующие периоды значимо не изменилась и составила 40,9% (137/335; $p=0,33$) и 42,1% (67/159; $p=0,87$) – после утверждения клинических рекомендаций и Приказа №203н (2017-2020 гг.) и актуализации клинических рекомендаций (2021-2022гг.), соответственно (табл. 9).

Таблица 9. Частота обращения пациентов, включенных в исследование, в амбулаторную медицинскую организацию в дебюте заболевания в зависимости от вступления в силу нормативных документов (n=323/927).

Показатель	Число пациентов				
	Всего n=927	Годы			
		1971–2011 n=237	2012–2016 n=196	2017–2020 n=335	2021–2022 n=159
Частота обращения, абс. (%)	323 (34,8)	48 (20,3)	71 (36,2)	137 (40,9)	67 (41,1)
p-value	-	-	0,000*	0,33	0,87

* – достоверные результаты проведенного последовательного попарного сравнения исследуемых периодов (1971–2011 гг. с 2012–2016 гг., 2012–2016 гг. с 2017–2020 гг., 2017–2020 гг. с 2021–2022 гг.), $p<0,05$

Информация о диагнозах, установленных в дебюте заболевания на амбулаторном этапе, и врачах первого контакта имелась в документах у 323/927 (34,8%) пациентов, включенных в исследование. У 604/927 (65,2%) указанные данные не представлены.

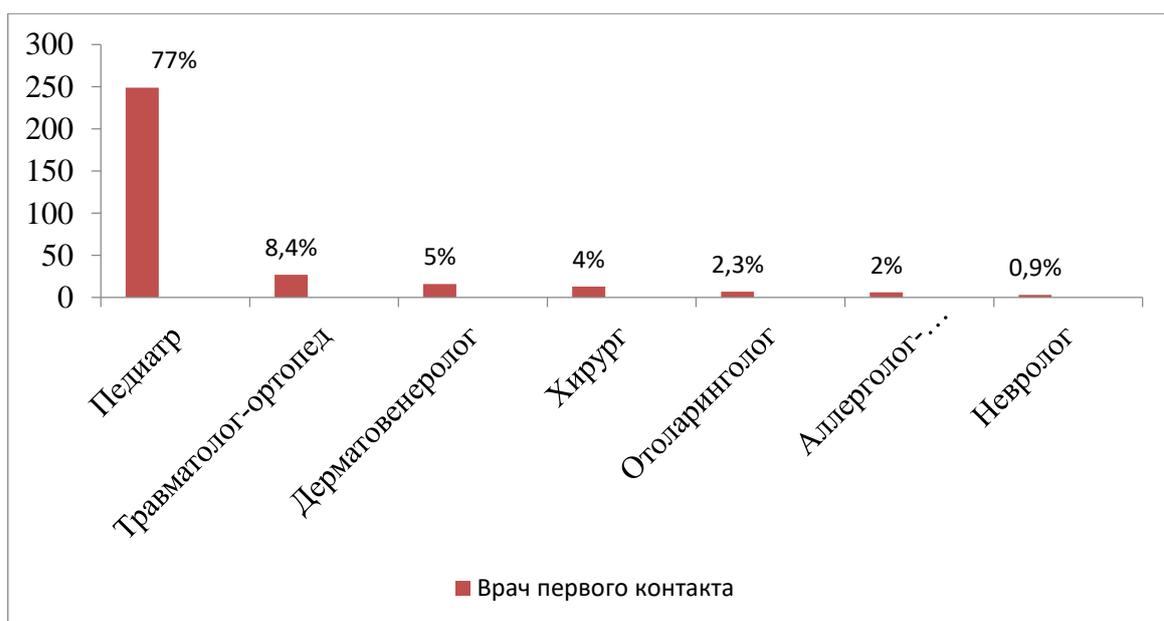


Рисунок 4. Врач первого контакта у пациентов, включенных в исследование, на амбулаторном этапе, % (n=323).

В дебюте заболевания врачом первого контакта у 249/323 (77%) пациентов был врач-педиатр, у 27/323 (8,4%) – травматолог-ортопед, у 16/323 (5%) – дерматовенеролог, у 13/323 (4%) – хирург, у 7/323 (2,3%) – оториноларинголог, у 7/323 (2,2%) – аллерголог-иммунолог, у 3/323 (0,9%) пациентов – врач-невролог (рис.4).

Ошибочные диагнозы, установленные пациентам, включенным в исследование, на амбулаторном этапе представлены в табл. 10.

Всем пациентам, включенным в исследование, на амбулаторном этапе установлены ошибочные диагнозы, системный ЮА не был заподозрен ни одного ребенка (табл. 10).

Таблица 10. Ошибочные диагнозы, установленные пациентам, включенным в исследование, на амбулаторном этапе (n=323/927).

№	Диагноз	Абс. (%)	№	Диагноз	Абс. (%)
1	Острая респираторная вирусная инфекция	115 (35,6)	19	Пиелонефрит	2 (0,6)
2	Крапивница	84 (26)	20	Миозит	2 (0,6)
3	Реактивный артрит	25 (7,7)	21	Укорочение нижних конечностей	2 (0,6)
4	Лихорадка неясного генеза	12 (3,7)	22	Токсикодермия	1 (0,3)
5	Артралгии неуточненные	10 (3)	23	Эпифизеолиз	1 (0,3)
6	Ангина	8 (2,5)	24	Нейтропения	1 (0,3)
7	Герпесвирусные инфекции	6 (1,9)	25	Контрактура сустава	1 (0,3)
8	Перелом кости	6 (1,9)	26	Скарлатина	1 (0,3)
9	Атопический дерматит	6 (1,9)	27	Инфекционный мононуклеоз	1 (0,3)
10	Отит	6 (1,9)	28	Инфекционный процесс	1 (0,3)
11	Острый бронхит	5 (1,5)	29	Чесотка	1 (0,3)
12	Аллергический дерматит	4 (1,2)	30	Болезнь Гризеля	1 (0,3)
13	Ветряная оспа	4 (1,2)	31	Гемангиома сустава	1 (0,3)
14	Растяжение связок	3 (0,9)	32	Пневмония	1 (0,3)
15	Лимфаденит	3 (0,9)	33	Афтозный стоматит	1 (0,3)
16	Анемия	2 (0,6)	34	Ушиб мягких тканей	1 (0,3)
17	Остеомиелит	2 (0,6)	35	Контрактура сустава	1 (0,3)
18	Кишечные инфекции	2 (0,6)			

Наиболее часто устанавливались следующие диагнозы: инфекции верхних и нижних дыхательных путей – у 115/323 (35,6%), крапивница – у 84/323 (26%), реактивный артрит – 86/323 (14%) (табл. 10).

3.2.2. Стационарный этап – госпитализация в непрофильное отделение

Информация о госпитализации в непрофильное отделение представлена в документах 471/927 (50,8%) пациентов, из них у 173/471 (36,7%) – имеются данные о консультации врача амбулаторно-поликлинического звена до госпитализации в непрофильное отделение, у 298/471 (63,3%) – такой информации нет.



Рисунок 5. Частота госпитализации в непрофильное отделение пациентов, включенных в исследование, абс. (%) (n=471)

У 456/927 (49,2%) пациентов информация о госпитализации в непрофильное отделение в документах не была представлена.

Пациенты госпитализировались в инфекционное – 242/471 (51,4%), педиатрическое – 193/471 (41%), хирургическое – 16/471 (3,4%), гематологическое – 10/471 (2,1%), нефрологическое – 6/471 (1,3%), онкологическое – 4/471 (0,8%) отделение (рис.5).

Ошибочные диагнозы, установленные пациентам, включенным в исследование, при госпитализации в непрофильное отделение представлены в табл.11.

Системный ЮА не был заподозрен ни у одного пациента.

Таблица 11. Ошибочные диагнозы, установленные пациентам, включенным в исследование, при госпитализации в непрофильное отделение (n=471/927).

№	Диагноз	Абс. (%)	№	Диагноз	Абс. (%)
1	Лихорадка неясного генеза	116 (24,6)	21	Менингит	3 (0,6)
2	Инфекционный процесс	59 (12,5)	22	Туберкулез	3 (0,6)
3	Инфекции верхних и нижних дыхательных путей	45 (9,5)	23	Лимфаденит	3 (0,6)
4	Реактивный артрит	34 (7,2)	24	Токсикодермия	1 (0,2)
5	Крапивница	28 (5,9)	25	Инфекционная экзантема	1 (0,2)
6	Пневмония	24 (5)	26	Недифференцированное заболевание соединительной ткани	1 (0,2)
7	Сепсис	19 (4)	27	Болезнь Крона	1 (0,2)
8	Инфекционный мононуклеоз	18 (3,8)	28	Острый миокардит	1 (0,2)
9	Болезнь Кавасаки	15 (3,2)	29	Потница	1 (0,2)
10	Герпесвирусные инфекции	15 (3,2)	30	Холецистит	1 (0,2)
11	Кишечные инфекции	14 (3)	31	Миокардит	1 (0,2)
12	Пиелонефрит	11 (2,3)	32	Кишечная непроходимость	1 (0,2)
13	Остеомиелит	11 (2,3)	33	Иммунодефицит	1 (0,2)
14	Онкологическое заболевание	8 (1,7)	34	Сальмонеллез	1 (0,2)
15	Иерсиниоз	7 (1,5)	35	Аппендицит	1 (0,2)
16	Бактериальный эндокардит	6 (1,3)	36	Лямблиоз	1 (0,2)
17	Мультисистемный воспалительный синдром	6 (1,3)	37	Нефротический синдром	1 (0,2)
18	Недифференцированный васкулит	4 (0,8)	38	Рожистое воспаление	1 (0,2)
19	Ангина	4 (0,8)	39	Интерстициальный нефрит	1 (0,2)
20	Хламидийная инфекция	3 (0,6)			

Наиболее часто устанавливались следующие диагнозы: лихорадка неясного генеза – у 116/471 (24,6%), инфекционный процесс – у 59/471 (12,5%), инфекции верхних и нижних дыхательных путей – 45/471 (9,5%) (табл. 11).

Частота госпитализации в непрофильное отделение пациентов, включенных в исследование, в дебюте заболевания в зависимости от вступления в силу нормативных документов, регламентирующих оказание медицинской помощи детям с ревматическими заболеваниями (Порядков, Стандартов), и клинических рекомендаций представлена в табл. 12.

До утверждения Порядка и Стандартов (1971-2011 гг.) частота госпитализации в непрофильное отделение в дебюте заболевания пациентов, включенных в исследование, составила 35% (82/237), после утверждения Порядка и Стандартов (2012-2016 гг.) достоверно увеличилась до 56,6% (111/196; $p=0,000$), после утверждения клинических рекомендаций и Приказа №203н (2017-2020 гг.) значимо не изменилась и составила 60% (201/335; $p=0,5$); после актуализации клинических рекомендаций (2021-2022гг.) достоверно снизилась до 48,4% (77/159; $p=0,02$) (табл. 12).

Таблица 12. Частота госпитализации в непрофильное отделение пациентов, включенных в исследование, в дебюте заболевания в зависимости от вступления в силу нормативных документов (n=471/927).

Показатель	Число пациентов				
	Всего n=927	Годы			
		1971–2011 n=237	2012–2016 n=196	2017–2020 n=335	2021–2022 n=159
Частота госпитализации в непрофильное отделение, абс. (%)	471 (50,8)	82 (35)	111 (56,6)	201 (60)	77 (48,4)
p-value	-	-	0,000*	0,5	0,02*

*Примечание: * – достоверные результаты проведенного последовательного попарного сравнения исследуемых периодов (1971–2011 гг. с 2012–2016 гг., 2012–2016 гг. с 2017-2020 гг., 2017-2020 гг. с 2021-2022 гг.), $p<0,05$*

3.2.3. Стационарный этап – госпитализация в специализированное ревматологическое отделение

Информация о госпитализации в специализированное ревматологическое отделение представлена в документах всех пациентов, включенных в исследование.

Ошибочные диагнозы, установленные пациентам, включенным в исследование, при госпитализации в специализированное ревматологическое отделение представлены в табл. 13.

При госпитализации в специализированное ревматологическое отделение диагноз сЮА заподозрен у 795/927 (85,8%) пациентов, ошибочный диагноз установлен 132/927 (14,2%) пациентов (табл.13).

Наиболее часто устанавливались следующие диагнозы: ЮИА без системных проявлений – у 54/132 (40,9%), недифференцированное заболевание соединительной ткани – у 19/132 (14,4%), острая ревматическая лихорадка – 16/132 (12,1%) пациентов (табл. 13)

Таблица 13. Ошибочные диагнозы, установленные пациентам, включенным в исследование, при госпитализации в специализированное ревматологическое отделение (n=132/927).

№	Диагноз	Абс. (%)	№	Диагноз	Абс. (%)
1	ЮИА без системных проявлений	54 (40,9)	8	Недифференцированный васкулит	2 (1,5)
2	Недифференцированное заболевание соединительной ткани	19 (14,4)	9	Бактериальный эндокардит	2 (1,5)
3	Острая ревматическая лихорадка	16 (12,1)	10	Мультисистемный воспалительный синдром	1 (0,8)
4	Аутовоспалительный синдром	11 (8,3)	11	Экссудативный перикардит	1 (0,8)
5	Реактивный артрит	10 (7,6)	12	Миокардиодистрофия	1 (0,8)
6	Артралгии	6 (4,5)	13	Болезнь Kawasaki	1 (0,8)
7	Ревматизм	4 (3)	14	Инфекционный мононуклеоз	1 (0,8)

Частота ошибочных диагнозов, установленных пациентам, включенным в исследование, при госпитализации в ревматологическое отделение в зависимости от вступления в силу нормативных документов, регламентирующих оказание медицинской помощи детям с ревматическими заболеваниями (Порядков, Стандартов), и клинических рекомендаций, представлена в табл. 14.

До утверждения Порядка и Стандартов (1971-2011 гг.) частота ошибочных диагнозов, установленных при госпитализации в специализированное ревматологическое отделение в дебюте заболевания, составила 16,9% (40/237), после утверждения Порядка и Стандартов (2012-

2016 гг.) достоверно не изменилась и составила 17,3%; (34/196, $p=0,9$); после утверждения клинических рекомендаций и Приказа №203н (2017-2020 гг.) незначительно уменьшилась до 14,6% (49/335; $p=0,47$), после актуализации клинических рекомендаций (2021-2022 гг.) достоверно сократилась до 5,6% (9/159; $p=0,006$) (табл. 14).

Таблица 14. Частота ошибочных диагнозов, установленных пациентам, включенным в исследование, при госпитализации в ревматологическое отделение в зависимости от вступления в силу нормативных документов (n=132/927).

Показатель	Число пациентов				
	Всего n=927	Годы			
		1971–2011 n=237	2012–2016 n=196	2017–2020 n=335	2021–2022 n=159
Частота ошибочных диагнозов, абс. (%)	132 (14,2)	40 (16,9)	34 (17,3)	49 (14,6)	9 (5,6)
p-value	-	-	0,9	0,47	0,006*

*Примечание: * – достоверные результаты проведенного последовательного попарного сравнения исследуемых периодов (1971–2011 гг. с 2012–2016 гг., 2012–2016 гг. с 2017–2020 гг., 2017–2020 гг. с 2021–2022 гг.), $p<0,05$*

3.3. Длительность периода между дебютом заболевания и верификацией диагноза сЮА у пациентов, включенных в исследование, по Федеральным округам и регионам Российской Федерации

Динамика длительности периода между дебютом заболевания и верификацией диагноза сЮА у пациентов, включенных в исследование, по Федеральным округам и регионам Российской Федерации представлена в табл. 15, 16.

Медиана длительности периода между дебютом заболевания и верификацией диагноза в общей когорте пациентов, включенных в исследование, составила 2,9 (IQR:1,3;7,2) [0,2; 229,2] мес; средняя длительность – $9,0 \pm 19,9$ мес.: в течение 2-х нед от момента появления первых симптомов диагноз сЮА установлен у 18/927 (1,9%) пациентов, от 2 нед. до 2 мес. – у 322/927 (34,7%), от 3 до 5 мес – у 304/927 (32,8%), от 6 до 12 мес. – у 147/927 (15,9%), от 13 до 24 мес. – у 58 (6,3%), через 24 мес. после появления первых симптомов – у 78 (8,4%) пациентов.

Таблица 15. Длительность периода между дебютом заболевания и верификацией диагноза сЮА у пациентов, включенных в исследование, по федеральным округам Российской Федерации, (n=927).

Федеральный округ	M±Sd, мес	ME (IQR) [min; max], мес
Центральный федеральный округ	6,2 ± 13,3	2,1(1,00;6,1) [0,3; 124,2]
Северо-Западный федеральный округ	9,1 ± 19,1	3,9 (1,67;7,2) [0,27; 144,7]
Южный федеральный округ	12,6 ± 31,6	3,1 (1,4;9,8) [0,3; 229,2]
Приволжский федеральный округ	9,6 ± 20,3	2,9 (1,60;7,3) [0,30; 171,6]
Уральский федеральный округ	8,8 ± 18,9	2,7 (1,5;5,9) [0,3; 122,4]
Сибирский федеральный округ	13,2 ± 24,4	4,7 (1,94;10,9) [0,50; 156,3]
Дальневосточный федеральный округ	5 ± 7,5	2,7 (1,4;5,6) [0,2; 45,6]
Северо-Кавказский федеральный округ	7,3 ± 13,4	2,5 (1,1;6,7) [0,2; 87,7]
РФ	9 ± 19,9	2,9 (1,3;7,2) [0,2; 229,2]

В наиболее короткие сроки (Ме 2,1 (IQR 1,0;6,1) мес., M 6,2±13,3 мес.), диагноз устанавливался в Центральном Федеральном округе, среди субъектов РФ – в г. Москва, республиках Коми, Северная Осетия, Карелия, Тыва и в Амурской области, в наиболее поздние – в Сибирском (Ме 4,7 (IQR1,9;10,9) мес.; Me 13,2±24,4 мес.) и Южном федеральных округах (Ме 3,1 (IQR1,4;9,2) мес., Me 12,6 ± 31,6 мес.) а среди субъектов РФ – в республиках Адыгея, Чувашия, Крым, Алтайском и Камчатском крае, Архангельской области (табл.15,16).

Таблица 16. Длительность периода между дебютом заболевания и верификацией диагноза сЮА у пациентов, включенных в исследование, по регионам Российской Федерации (n=927).

Регион	M±Sd, мес	ME (IQR) [min; max], мес	Регион	M±Sd, мес	ME (IQR) [min; max], мес
Алтайский край	35,7 ± 37,7	16,6 (2,7;65,5) [0,5; 97,5]	Псковская область	26,4±31	8,8 (8,5;35,5) [8,1; 62,2]
Амурская область	1,1 ± 0,8	1,1 (0,7; 1,5) [0,2;1,9]	Республика Адыгея	17,5±23,3	17,5 (9,2;25,7) [1;33,9]
Архангельская область	17,9 ± 13,4	14,4 (6,3;30,2) [5,2; 33,9]	Республика Алтай	13,9±24	2,3 (1,2;14,9) [1;49,9]
Астраханская область	2,8 ± 2,5	2,1 (2;2,1) [0,6; 7,1]	Республика Башкортостан	3±4,5	1,6 (1,2;3,2) [0,7;23,6]
Белгородская область	1,5 ± 0,9	1,4 (0,7;2,2) [0,5;3]	Республика Бурятия	4,9±6,3	1,3 (1,3;6,8) [1,2;12,2]

Таблица 16. Длительность периода между дебютом заболевания и верификацией диагноза сЮА у пациентов, включенных в исследование, по регионам Российской Федерации (n=927) (продолжение).

Регион	M±Sd, мес	ME (IQR) [min; max], мес	Регион	M±Sd, мес	ME (IQR) [min; max], мес
Брянская область	8,4 ± 14,3	3,4 (2,1;4,5) [1,6;43,6]	Республика Дагестан	6,5± 6,9	3,9 (1,3;9,7) [0,5;22,8]
Владимирская область	3,0 ± 2,5	1,9 (1,6;3,3) [1,3;7,8]	Республика Ингушетия	4,9 ± 6,3	2,2 (1,4;7,2) [0,5;12,2]
Волгоградская область	5,2 ± 5,5	3,3 (1,1;7,7) [0,6;20,7]	Республика Калмыкия	8,77 ± 9,19	8,8 (5,5;12) [2,3;15,3]
Вологодская область	5,7 ± 7,6	1,5 (0,8;8,9) [0,6;26,8]	Республика Карелия	1,1	1,1 (1,1; 1,1) [1,1; 1,1]
Воронежская область	4,4 ± 3,4	4,2 (1,1;6) [0,4;10,8]	Республика Коми	1,6 ± 1,3	1 (0,9;2) [0,8; 3]
Еврейская автономная область	0		Республика Крым	7,4±12,1	12,1 (1,3;4,2) [0,3; 36,8]
Забайкальский край	0		Республика Марий Эл	4,3	4,3 (4,3;4,3) [4,3; 4,3]
Ивановская область	7,4 ± 4,6	9,9 (6;10,1) [2;10,2]	Республика Мордовия	25,8±42,3	1,8 (1,4;38,2) [1,1; 74,6]
Кабардино-Балкарская Республика	7,5 ± 9,6	3,8 (1,4;8,4) [0,5;28,4]	Республика Северная Осетия-Алания	5,4 ± 7,3	1 (0,9;7,5) [0,2; 22,9]
Калининградская область	2,6 ± 1,7	2,4 (1,6;3,6) [0,5;5]	Республика Татарстан	6,9 ± 9	3,3 (1,5;7,4) [0,8;37,5]
Калужская область	8,1 ± 12,2	1,7 (1,3;6,4) [0,4;34,3]	Республика Тыва	1,2	1,2 (1,2;1,2) [1,2;1,2]
Камчатский край	13,2	13,2 (13,2;13,2) [13,2;13,2]	Республика Хакасия	6,9	6,9 (6,9;6,9) [6,9;6,9]
Карачаево-Черкесская Республика	13,2 ± 49,4	3,1 (2,1;45,4) [1;87,7]	Ростовская область	32,9±56,9	8,12 (3,1;42,6) [1;229,2]
Кемеровская область	12,9 ± 12,7	10,3 (4;17,7) [0,8;42,6]	Рязанская область	4,7 ± 4,7	3,8 (1,3;5,3) [0,4;15,5]
Кировская область	4,5 ± 4,2	2 (1,7;6,2) [1,1;12,3]	Самарская область	8,6±16,1	2,9 (2;7,1) [0,6;68,4]
Костромская область	0		Санкт-Петербург	15,3±30,3	5,1 (2,3;9,9) [0,7;144,7]
Краснодарский край	4,9 ± 6,1	2 (1,7;6,2) [1,1;12,3]	Саратовская область	6,9 ± 8,2	3,1 (1,8;10) [0,5; 26,7]
Красноярский край	19,8 ± 45,8	3,4 (2,3;10,7) [0,6;156,3]	Сахалинская область	3,2 ± 2,1	2,7 (1,5;4,9) [1; 5,7]
Курганская область	4,5 ± 1,7	4,8 (3,8;5,4) [2,8;6,1]	Свердловская область	10,8±24,7	2,6 (1,1;6,4) [0,3;122,4]
Курская область	8,9 ± 9,7	6,1 (5,1;6,9) [0,8;25,8]	Севастополь	4,5 ± 4,5	3,4 (2,1;6,4) [0,7;9,4]

Таблица 16. Длительность периода между дебютом заболевания и верификацией диагноза сЮА у пациентов, включенных в исследование, по регионам Российской Федерации (n=927) (продолжение).

Регион	M±Sd, мес	ME (IQR) [min; max], мес	Регион	M±Sd, мес	ME (IQR) [min; max], мес
Ленинградская область	4,1 ± 3,5	3,9 (1,5;5,5) [0,3;15,5]	Смоленская область	15,4±17,2	7,9 (2,5;24,9) [1,6;43,3]
Липецкая область	3± 2,5	1,7 (1,2;4,1) [0,8;7,7]	Ставропольский край	5,4 ± 8,3	2,4 (1,2;5,2) [0,3;30,9]
Магаданская область	1,3	1,3 (1,3;1,3) [1,3;1,3]	Тамбовская область	4,3 ± 2,5	5,2 (3,8; 5,7) [0,7;6,2]
Москва	5,9 ± 14,8	1,3 (0,8;4,2) [0,3;114,6]	Тверская область	4,7 ± 3,9	3,4 (1,9;6,1) [0,4;13]
Мурманская область	5,6 ± 5,2	3,4 (3,4;4,4) [2,1;14,9]	Тульская область	3,9 ± 4	2 (1,2;6,1) [0,7;10,1]
Ненецкий автономный округ	0		Тюменская область	5,9± 7,1	2,9 (1,7;5,7) [0,7;27,8]
Нижегородская область	7± 12,3	2,2 (1,8;5,3) [0,6;45,1]	Удмуртская Республика	24,1±46	6,1 (2;11,1) [0,5;171,6]
Новгородская область	3,5 ± 1,4	3,3 (2,5;4) [1,9;5,5]	Ульяновская область	5,6 ± 6,9	3,2 (2,3;4,1) [0,3;22,6]
Новосибирская область	6,3 ± 6,4	3,4 (2,2;6,2) [1,2;29,6]	Хабаровский край	7,8±14,7	1,5 (1;4,5) [0,4;45,6]
Омская область	6,3 ± 16,9	4,9 (4,5;9,1) [0,6;53,5]	Ханты-Мансийский автономный округ – Югра	3,1 ± 1,5	3 (2,3;3,7) [1,2;5,8]
Оренбургская область	7,6 ± 16,7	2,9 (1,4;4,9) [0,6;71,2]	Челябинская область	12,3 ± 22,9	2,9 (1,8;7,8) [0,5;86,2]
Орловская область	10,2 ± 11,3	7,9 (2,1;10,5) [1,1;29,2]	Чеченская Республика	8,76 ± 17,7	2,6 (1,5;8,1) [0,8;71,1]
Пензенская область	2,8 ± 1,8	1,9 (1,6;4,1) [1;5,3]	Чувашская Республика	38,9 ± 49,4	14,8 (4,9;61,1) [2,3;123,1]
Пермский край	10,8 ± 13,8	5,5 (1,8;14,7) [0,5;54,6]	Чукотский автономный округ	0	
Приморский край	5,8 ± 3,2	5,1 (2,8;8,1) [1,2;11,4]	Ямало-Ненецкий автономный округ	3,5 ± 10,9	2,5 (1;2,5) [0,8;14,1]
			Ярославская область	10,9 ± 9,9	9,3 (3,2;15,5) [1,2;27,3]

3.4. Длительность периода между дебютом заболевания и верификацией диагноза сЮА в зависимости от вступления в силу нормативных документов, регламентирующих оказание медицинской помощи детям с ревматическими заболеваниями (Порядков, Стандартов), и клинических рекомендаций

Длительность периода между дебютом заболевания и верификацией диагноза сЮА в зависимости от вступления в силу нормативных документов, регламентирующих оказание медицинской помощи детям с ревматическими заболеваниями (Порядков, Стандартов), и клинических рекомендаций представлена в табл.17.

До утверждения Порядка и Стандартов (1971-2011 гг.) в общей когорте пациентов диагноз устанавливался в среднем через 5,7 (IQR2,9;11,2) [мин.-макс.0,5-144,7] мес. после дебюта заболевания: в наиболее короткие сроки – в ЦФО (Me 4,4(IQR 2,3;6,3), [0,7; 114,6] мес.), в наиболее поздние – в СКФО (Me 8,8 (IQR 3,2;25,6) [0,6; 71] мес., $p=0,048$). В остальных ФО этот показатель от среднероссийского достоверно не отличался (табл.17).

После утверждения Порядка и Стандартов (2012–2016 гг.) длительность периода между дебютом заболевания и верификацией диагноза сЮА достоверно уменьшилась с 5,7 (2,9;11,2) [0,5; 144,7] до 2,8 (1,3;6,1) [0,7; 124,2] мес., $p=0,000$ в общей когорте пациентов, включенных в исследование. Статистически значимая динамика наблюдалась в СЗФО ($p=0,047$), ПФО ($p=0,001$), УФО ($p=0,002$), СибФО ($p=0,03$), ДФО ($p=0,02$), СКФО ($p=0,04$); статистически незначимая – в ЦФО и ЮФО. В наиболее короткие сроки диагноз устанавливался в УФО (Me 1,9(IQR:1,4;3,1), [0,7; 29,4]), в наиболее поздние – в ДФО (Me 4,6 (IQR:2;7,3) [0,8; 13,2] ($p=0,045$)). В ЮФО, УФО, СКФО длительность диагностического периода была меньше среднероссийского показателя, в ЦФО, СЗФО, ПФО, СибФО – его превышала, но статистически не значимо (табл. 17).

После утверждения клинических рекомендаций и Приказа №203н

(2017-2020 гг.) длительность диагностического периода сократилась и составила 2,2 (1;5,7) [0,2; 171,6] мес.; в ЦФО и ДФО диагноз устанавливался достоверно быстрее, чем в среднем по РФ – через 1,6 (0,8;4,2) [0,3; 41,2] и 1,6 (1;3,5) [0,2; 17,1] мес., соответственно, $p=0,04$ и $p=0,04$, в СибФО – достоверно дольше – через 3,4 (IQR:1,6;6,6) [0,6; 97,5] мес. ($p=0,04$). Остальные ФО от среднероссийского показателя значимо не отличались (табл.17).

После актуализации клинических рекомендаций (2021–2022 гг.) среднероссийский показатель достоверно не изменился и составил 2,1 (IQR 1,1;5,1) [0,2; 229,2] мес. В ЦФО диагноз устанавливался по-прежнему достоверно быстрее, чем в среднем по РФ – через 1,2 (IQR:0,7;3,4), [0,4; 43,3], $p=0,009$) мес.; в СибФО достоверно позднее – через 11,2 (IQR:2,4;44,5) [0,8; 156,3] мес. ($p=0,001$). В остальных ФО показатели значимо не отличались от среднероссийского (табл. 17).

Суммарный анализ полученных данных показал, что по мере вступления в силу нормативных документов, регламентирующих оказание медицинской помощи детям с ревматическими заболеваниями (Порядков, Стандартов), и клинических рекомендаций длительность периода между дебютом заболевания и верификацией диагноза сЮА достоверно уменьшалась как в целом в Российской Федерации, так и по всем Федеральным округам, при этом регистрировалась разница в сравнении со среднероссийским показателем: в СибФО длительность периода до верификации диагноза сЮА достоверно превышала среднероссийский показатель ($p=0,04$), в СКФО – была значимо меньше ($p=0,035$), в остальных федеральных округах – достоверно не отличалась.

Таблица 17. Длительность периода между дебютом заболевания и верификацией диагноза сЮА в зависимости от вступления в силу нормативных документов, регламентирующих оказание медицинской помощи детям с ревматическими заболеваниями (Порядков, Стандартов), и клинических рекомендаций (n=927).

Период	РФ		ЦФО		СЗФО		ЮФО		ПФО		УФО		СибФО		ДФО		СКФО	
	ME (IQR)	[min;max, мес	ME (IQR)	[min; max], мес	ME (IQR)	[min; max], мес	ME (IQR)	[min; max], мес	ME (IQR)	[min;max], мес	ME (IQR)	[min; max], мес	ME (IQR)	[min; max], мес	ME (IQR)	[min; max], мес	ME (IQR)	[min; max], мес
1971–2011 гг.	5,7 (2,9;11,2) [0,5; 144,7]		4,4 (2,3;6,3) [0,7; 114,6]		6,3 (3,1;13,2) [0,5; 144,7]		4,9 (2,1;12,1) [1; 46]		6,2 (2,9;12,4) [0,6; 95,4]		5,4 (3,8;10,9) [1; 86,2]		6 (3,2;12,1) [0,5; 61,3]		7,3 (5,3;10,1) [3,6; 45,6]		8,8 (3,2;25,6) [0,6; 71]	
p-value ¹	-		0,051	-	0,7	-	0,53	-	0,66	-	0,6	-	0,71	-	0,3	-	0,048[#]	-
2012–2016 гг.	2,8 (1,3;6,1) [0,7; 124,2]		2,9 (1,3;7,3) [0,4; 124,2]		3,7 (1,5;5) [0,3; 28,7]		2,6 (1,3;8,9) [0,7; 87,3]		2,9 (1,2;5,9) [0,5; 123]		1,9 (1,4;3,1) [0,7; 29,4]		3,1 (1,7;6,5) [0,6; 12]		4,6 (2;7,3) [0,8; 13,2]		2,6 (1,3;5,5) [0,5; 87,7]	
p-value ¹	-	0,000*	0,76	0,21	0,86	0,047*	0,76	0,16	0,81	0,001*	0,31	0,002*	0,89	0,03*	0,045[#]	0,02*	0,88	0,04*
2017–2020 гг.	2,2 (1;5,7) [0,2; 171,6]		1,6 (0,8;4,2) [0,3; 41,2]		2,7 (1;5) [0,6; 90,5]		2,3 (1;8,9) [0,3; 61,9]		2,3 (1,4;4,3) [0,3; 171,6]		2,8 (1,8;7,2) [0,7; 30]		3,4 (1,6;6,6) [0,6; 97,5]		1,8 (1,2;2,6) [0,4; 12,5]		1,6 (1;3,5) [0,2; 17,1]	
p-value ¹	-	0,1	0,04[#]	0,04*	0,81	0,74	0,62	0,61	0,41	0,8	0,1	0,13	0,04[#]	0,54	0,38	0,03*	0,04[#]	0,24
2021–2022 гг.	2,1 (1,1;5,1) [0,2; 229,2]		1,2 (0,7;3,4) [0,4; 43,3]		3 (1,9;5,2) [1,1; 33,9]		3,2 (1,8;7,2) [0,7; 229,2]		2,1 (1,4;5) [0,7;33,3]		2 (1,1;3) [0,5; 122,4]		11,2 (2,4;44,5) [0,8; 156,3]		2,4 (1,4;4) [0,2; 8,1]		2,5 (1,1;6,5) [0,3; 22,8]	
p-value ¹	-	0,98	0,009[#]	0,26	0,38	0,5	0,18	0,37	0,54	0,97	0,54	0,08	0,002[#]	0,001*	0,92	0,54	0,73	0,39
Всего	2,9 (1,3;7,2) [0,2; 229,2]		2,1 (1;6,1) [0,3; 124,2]		3,9 (1,7;7,2) [0,3; 144,7]		3,1 (1,4;9,2) [0,33; 229,2]		2,9 (1,6;7,3) [0,3; 171,6]		2,7 (1,5;5,9) [0,3; 122,4]		4,7 (1,9;10,9) [0,5; 156,3]		2,7 (1,4;5,6) [0,2; 45,6]		2,5 (1,1;6,7) [0,2; 87,7]	
p-value ¹	-		0,89	-	0,65	-	0,91	-	0,98	-	0,55	-	0,04[#]	-	0,08	-	0,035[#]	-

Примечание: p-value¹ – оценка достоверности различий данных Российской Федерации и Федеральных округов в рамках 1 периода
p-value² – динамика изменений в Федеральном округе в рамках изучаемых периодов в виде последовательного попарного сравнения по вертикали (1971-2011 гг. с 2012-2016 гг., 2012-2016 гг. с 2017-2020гг., 2017-2020 гг. с 2021-2022 гг.)

* – достоверные результаты проведенного последовательного попарного сравнения исследуемых периодов по вертикали (1971–2011 гг. с 2012–2016 гг., 2012-2016 гг. с 2017-2020гг., 2017-2020 гг. с 2021-2022 гг.), различия достоверны при $p < 0,05$

– достоверные результаты проведенного последовательного попарного сравнения в рамках 1 периода по горизонтали (достоверность различий долей исследований, проведенных пациентам каждого Федерального округа и Российской Федерацией в целом), различия достоверны при $p < 0,05$

3.5. Госпитализация пациентов с сЮА, включенных в исследование, в специализированные ревматологические отделения федерального/регионального центра

В ревматологические отделения федерального/регионального центра госпитализированы 795/927 (85,8%) пациентов, включенных в исследование.

3.5.1. Длительность периода между дебютом заболевания и госпитализацией пациентов сЮА, включенных в исследование, в специализированные ревматологические отделения федерального/регионального центра

Длительность периода между дебютом заболевания и госпитализацией пациентов сЮА, включенных в исследование, в специализированные ревматологические отделения федерального/регионального центров (далее – ФЦ/РЦ) по федеральным округам РФ представлена в табл.18.

Таблица 18. Длительность периода между дебютом заболевания и госпитализацией в федеральный/региональный центр пациентов с сЮА, включенных в исследование, по Федеральным округам РФ (n=792/927).

Федеральный округ	M±Sd, мес	ME (IQR) [min; max], мес
Центральный федеральный округ	11,8 ± 29,1	3,0 (0,9;9,5) [0,03; 157,2]
Северо-Западный федеральный округ	20,5 ± 33,4	6,0 (2,3;18,3) [0,3; 158,3]
Южный федеральный округ	28,5 ± 41,1	10,5 (3,1;33,5) [0,7; 229,2]
Приволжский федеральный округ	31, ± 46,0	10,1 (3,1;42,4) [0,4; 178,7]
Уральский федеральный округ	18,4 ± 31	4,9 (2,0;18,1) [0,5; 136,9]
Сибирский федеральный округ	42,5 ± 45,5	20,9(7,7;64,8) [0,6; 169,4]
Дальневосточный федеральный округ	11,2 ± 18,9	4,7 (2,1;10,3) [0,9; 90,3]
Северо-Кавказский федеральный округ	18,3 ± 22,6	7 (2,3;25,8) [0,2; 98,60]
РФ	22,4 ± 37,3	6,7 (2,03;23,4) [0,03; 315,3]

Длительность периода между дебютом сЮА и госпитализацией в ФЦ/РЦ пациентов с сЮА, включенных в исследование, по субъектам РФ представлена в табл. 19. Среди субъектов РФ в наиболее короткие сроки после дебюта заболевания в ФЦ/РЦ дети госпитализировались в г. Москва, Амурской, Белгородской, Магаданской и Московской областях и Республике Ингушетия. В наиболее поздние – в республиках Алтай, Хакасия и Алтайский край (табл. 19).

Таблица 19. Длительность периода между дебютом заболевания и госпитализацией в федеральный/региональный центр пациентов с сЮА, включенных в исследование, по субъектам РФ (n=792/927).

Регион	M±Sd, мес	ME (IQR) [min; max], мес	Регион	M±Sd, мес	ME (IQR) [min; max], мес
<u>Алтайский край</u>	71,5 ± 51,2	73,9 (40,5;92,2) [2,8; 155,3]	<u>Республика Адыгея</u>	33,6	33,6 (33,6;33,6) [33,6;33,6]
<u>Амурская область</u>	1,2 ± 0,5	1,2 (1,1; 1,4) [0,9;1,6]	<u>Республика Алтай</u>	66	66 (66;66) [66;66]
<u>Архангельская область</u>	17,8 ± 13,4	14,1 (6;29,8) [4,9; 33,8]	<u>Республика Башкортостан</u>	33,1 ± 30,8	27,5 (4,9;49,8) [1,7;124,5]
<u>Астраханская область</u>	28,1 ± 41,6	12,8 (10,2;14,2) [1,2; 101,8]	<u>Республика Бурятия</u>	28,9 ± 38,1	28,9 (15,5;42,4) [2;55,8]
<u>Белгородская область</u>	5,2 ± 11	1,8 (0,6;2,7) [0,4;34,5]	<u>Республика Дагестан</u>	16,5 ± 18,4	7,9 (3,7;23,8) [0,6;65,9]
<u>Брянская область</u>	3,8 ± 2,7	3,1 (1,8;4,7) [1;9,1]	<u>Республика Ингушетия</u>	5,3 ± 7,5	1,7 (0,9;7,8) [0,2;13,9]
<u>Владимирская область</u>	5,9 ± 7,5	2,5 (1,5;6,8) [1,4;17,1]	<u>Республика Калмыкия</u>	28,3 ± 36,9	28,3 (15,2;41,4) [2,2;54,5]
<u>Волгоградская область</u>	16,9 ± 25,8	7,1 (2,4;17,9) [0,8;80,7]	<u>Республика Карелия</u>	0	0
<u>Вологодская область</u>	9,2 ± 9,1	7 (1,2;13,4) [0,4;26,5]	<u>Республика Коми</u>	6,1 ± 5,5	3,6 (2,9;7,9) [2,3; 12,3]
<u>Воронежская область</u>	10,5 ± 12,7	6,2 (3,8;10,4) [0,8;40,3]	<u>Республика Крым</u>	13,7 ± 16,2	4,2 (1,9;26,2) [1,4; 43,6]
<u>Еврейская автономная область</u>	0		<u>Республика Марий Эл</u>	8,9	8,9 (8,9;8,9) [8,9; 8,9]
<u>Забайкальский край</u>	0		<u>Республика Мордовия</u>	6,6 ± 7,1	3,6 (2,5;9,1) [1,5; 14,7]
<u>Ивановская область</u>	7,2 ± 4,6	9,7 (5,8;9,9) [1,8;10]	<u>Республика Саха (Якутия)</u>	6,6 ± 9,4	3,2 (1,8;4,3) [1,2; 25,6]
<u>Иркутская область</u>	15,5 ± 17,8	8,3 (2,9;20,9) [1,7;43,7]	<u>Республика Северная Осетия – Алания</u>	10,8 ± 19,6	3,6 (0,8;6,1) [0,6; 63,4]
<u>Кабардино- Балкарская Республика</u>	18,2 ± 29,7	4,9 (3,4;14,9) [1;77,6]	<u>Республика Татарстан</u>	28,3 ± 64,2	5,3 (1,9;24,8) [0,8;305,4]
<u>Калининградская область</u>	9,5 ± 12,4	4,2 (2,5;9,9) [2;35,7]	<u>Республика Тыва</u>	24,7	24,7 (24,7;24,7) [24,7;24,7]
<u>Калужская область</u>	8,1 ± 12,1	1,9 (1,2;5,8) [0,5;33,5]	<u>Республика Хакасия</u>	95,3	95,3 (95,3;95,3) [95,3;95,3]
<u>Камчатский край</u>	10,2	10,2 (10,2;10,2) [10,2;10,2]	<u>Ростовская область</u>	64,5 ± 67,7	35,4 (14,1;99,9) [2,3;229,2]
<u>Карачаево- Черкесская Республика</u>	14,4 ± 19,4	14,4 (7,6;21,3) [0,7;28,2]	<u>Рязанская область</u>	5,3 ± 4,6	3,3 (2,4;8,1) [0,8;15,2]

Таблица 19. Длительность периода между дебютом заболевания и госпитализацией в федеральный/региональный центр пациентов с сЮА, включенных в исследование, по субъектам РФ (n=792/927) (продолжение).

Регион	M±Sd, мес	ME (IQR) [min; max], мес	Регион	M±Sd, мес	ME (IQR) [min; max], мес
<u>Кемеровская область</u>	27,2 ± 18,7	20,2 (12;44,1) [9,1;56,8]	<u>Самарская область</u>	25,6 ± 35,1	8 (4,2;31,4) [1,4;111,3]
<u>Кировская область</u>	22,5 ± 48,9	3,3 (2,6;11,1) [1,3;143,1]	<u>Санкт-Петербург</u>	30,2 ± 43,5	7,1 (2,2;41,9) [0,3;144]
<u>Костромская область</u>	0		<u>Саратовская область</u>	25,6 ± 35,1	8 (4,2;31,4) [1,4; 111,3]
<u>Краснодарский край</u>	26± 36,5	10,1 (3,5; 22,6) [1,3;128,5]	<u>Сахалинская область</u>	21,1 ± 23,1	11,8 (3,9;27,6) [0,9; 77,1]
<u>Красноярский край</u>	32,5 ± 49,6	10,1 (3,5;42,2) [0,6;162,4]	<u>Свердловская область</u>	18,3 ± 35,4	3,9 (2,3;7,6) [1;90,3]
<u>Курганская область</u>	8,2 ± 7,9	4,2 (3,7;10,7) [3,2;17,3]	<u>Севастополь</u>	14,1 ± 16,5	9,1 (4,9;20,8) [0,7;32,5]
<u>Курская область</u>	40,9 ± 32,4	29,9 (22,9;47,9) [15,5;88,1]	<u>Смоленская область</u>	33,8 ± 41,5	16,3 (3,5;46,5) [0,8;136,9]
<u>Ленинградская область</u>	22,3 ± 40,9	5,1 (2,3;18,2) [0,3;158,3]	<u>Ставропольский край</u>	15,7 ± 16,9	8,9 (3,5;24,8) [1,5;43,2]
<u>Липецкая область</u>	11,4 ± 18,3	4,7 (1,7;6,7) [1,1;54,5]	<u>Тамбовская область</u>	35,3 ± 26,6	28,2 (21,7; 47,8) [3,2;98,6]
<u>Магаданская область</u>	1,3	1,3 (1,3;1,3) [1,3;1,3]	<u>Тверская область</u>	13,3 ± 15,8	8,5 (3,5;18,4) [0,5;35,8]
<u>Москва</u>	6± 14,9	1,4 (0,5;4,7) [0,1;114,6]	<u>Томская область</u>	19,7 ± 41,9	9 (3,1;14,2) [1,1;157,2]
<u>Московская область</u>	10,4 ± 24,4	1,9 (0,6;5,9) [0,2;123,4]	<u>Тульская область</u>	37,5	37,5 (37,5;37,5) [37,5;37,5]
<u>Мурманская область</u>	6,9 ± 5,4	5,7 (2,3;10,5) [1,9;14,5]	<u>Тюменская область</u>	21,8 ± 22,4	20,3 (4,5;30,9) [0,3;60,9]
<u>Ненецкий автономный округ</u>	0		<u>Удмуртская Республика</u>	6,7 ± 8,1	2,8 (1,8;8,1) [0,5;31,1]
<u>Нижегородская область</u>	18,8 ± 16,7	13,7 (5,2;27,3) [1,5;52,4]	<u>Ульяновская область</u>	53,1 ± 67,6	10,3 (7,7;112,1) [1,7;178,7]
<u>Новгородская область</u>	27,9 ± 43,2	8,8 (3,1;33,7) [1,9;92,3]	<u>Хабаровский край</u>	26,9 ± 45,2	3,3 (2,8;21,3) [0,8;128,3]
<u>Новосибирская область</u>	45,6 ± 49,9	26,9 (7,4;71,2) [1,8;169,4]	<u>Ханты-Мансийский автономный округ – Югра</u>	10,5 ± 14,2	4,9 (3;11,4) [1,2;44,4]
<u>Омская область</u>	45,3 ± 52,6	14,6 (10,8;80,3) [0,9;155,9]	<u>Челябинская область</u>	7,2 ± 7,6	3,5 (1,9;11,8) [1,1;18,2]
<u>Оренбургская область</u>	44,5 ± 55,2	10,5 (3,4;97,6) [1,9;152,9]	<u>Чеченская Республика</u>	12± 17,9	6,9 (2,3;12,9) [0,9;70,8]

Таблица 19. Длительность периода между дебютом заболевания и госпитализацией в федеральный/региональный центр пациентов с сЮА, включенных в исследование, по субъектам РФ (n=792/927) (продолжение).

Регион	M±Sd, мес	ME (IQR) [min; max], мес	Регион	M±Sd, мес	ME (IQR) [min; max], мес
<u>Орловская область</u>	93,1±127,2	38,6 (33,2;77,4) [0,8;315,3]	<u>Чувашская Республика</u>	59,6 ± 64,4	19,8 (10,4;108,1) [1,5;159,2]
<u>Пензенская область</u>	5,1 ± 3,7	3,2 (3,1;7,1) [1,6;10,5]	<u>Чукотский автономный округ</u>	0	
<u>Пермский край</u>	28,9 ± 34,2	16,5 (4,9;52,2) [0,43;137,1]	<u>Ямало-Ненецкий автономный округ</u>	5,1 ± 6,1	2,2 (1,4;8) [0,5;14,2]
<u>Приморский край</u>	13,7 ± 17,9	8,3 (5,5;13,4) [1,2;65,9]	<u>Ярославская область</u>	16,1 ± 15,1	16,2 (2,5;27,3) [1;34,5]
<u>Псковская область</u>	52,9 ± 40,8	62,2 (35,3;75,2) [8,4; 88,3]			

3.5.2. Госпитализация в федеральный/региональный центр в зависимости от вступления в силу нормативных документов, регламентирующих оказание медицинской помощи детям с ревматическими заболеваниями (Порядков, Стандартов), и клинических рекомендаций по Российской Федерации и федеральным округам

Динамика длительности периода между дебютом заболевания и госпитализацией в ФЦ/РЦ представлена в табл.20.

До утверждения Порядка и Стандартов (1971–2011 гг.) в общей когорте пациентов длительность периода между дебютом сЮА и госпитализацией в ФЦ/РЦ составила 29,4 (8,2;76,6) [0,4; 178,7] мес. В ЦФО и СЗФО пациенты госпитализировались в ФЦ/РЦ достоверно быстрее, чем в среднем по РФ – через 6 (3;15,5), [0,4; 157,2] и 8,1 (8,1;89,3) [2,3; 158,3] мес., $p=0,000$; $p=0,009$, соответственно; в СибФО, ЮФО и ПФО достоверно позже – через 57 (35,6;92,2) [1,8; 169,4], 52,4 (14,3;96,6) [1; 128,5] и 48,1 (19,6;102,6) [2,3; 178,7] мес., соответственно; $p=0,035$, $p=0,04$, $p=0,02$. В остальных ФО показатели значимо не отличались от среднероссийского (табл.20).

После утверждения Порядка и Стандартов (2012-2016 гг.) длительность периода между дебютом сЮА и госпитализацией в ФЦ/РЦ в общей когорте пациентов достоверно уменьшилась и составила 9,1 (3,1;30,4) [0,1; 123,4] мес. Статистически значимая динамика зарегистрирована в СЗФО ($p=0,000$), ЮФО ($p=0,023$), ПФО ($p=0,000$), УФО ($p=0,004$), ДФО ($p=0,039$), СибФО ($p=0,02$). В СЗФО пациенты госпитализировались в ФЦ/РЦ достоверно быстрее, чем в среднем по РФ – через 5,2 (IQR:1,7;12,2), [0,3; 28,4] мес., $p=0,04$; в ЮФО и СКФО – достоверно позже, соответственно, через 19,7 (IQR:7,9;42,2) [1,3; 95,7] и 32 (11,8;57,1) [0,7;98,6] мес. $p=0,034$, $p=0,04$ (табл. 20).

После утверждения клинических рекомендаций и Приказа №203н (2017–2020 гг.) длительность периода между дебютом заболевания в общей когорте пациентов достоверно уменьшилась и составила 2,1(0,9;9,4), [0,03; 97,3] мес., $p=0,000$. Значимая положительная динамика зарегистрирована в ЦФО, СЗФО, ЮФО, УФО, СибФО, СКФО ($p=0,000$, $p=0,048$, $p=0,001$, $p=0,046$, $p=0,041$ и $p=0,003$, соответственно). В ЦФО пациенты госпитализировались в ФЦ/РЦ быстрее, но статистически не значимо, чем в среднем по РФ – через 1,7 (IQR:0,5;8), [0,03; 40,9] мес. ($p=0,16$); в ПФО, ЮФО и СибФО – достоверно позже, соответственно, через 7,4 (IQR:2,6;18,2) [0,9; 171], 3,6 (2,1;10,8) [1,1; 26,2] и 7,9 (3,3;20,4) [0,9; 97,3] мес., $p=0,000$, $p=0,04$, $p=0,001$ (табл. 20).

После актуализации клинических рекомендаций (2021-2022 гг.) среднероссийский показатель достоверно не изменился и составил 2,6 (1,2;5,4) [0,1;229,2] мес. Статистически значимое уменьшение длительности периода между дебютом заболевания и госпитализацией в ФЦ/РЦ зарегистрировано в ПФО ($p=0,004$) и ДФО ($p=0,042$), статистически незначимое – в ЦФО, УФО, СКФО, ЮФО, СибФО, отсутствие динамики – в СЗФО. В ЦФО пациенты госпитализировались в ФЦ/РЦ достоверно быстрее, чем в среднем по РФ – через 1,1(IQR:0,5;3), [0,1; 43,2] мес., $p=0,01$, в СибФО – достоверно позже, через 13,1 (IQR:5,6;48,5) [2,8; 162,4] мес, $p=0,000$. В

остальных ФО показатели значимо не отличались от среднероссийского (табл. 20).

Таблица 20. Длительность периода между дебютом заболевания и госпитализацией в ФЦ/РЦ в зависимости от вступления в силу нормативных документов, регламентирующих оказание медицинской помощи детям с ревматическими заболеваниями (Порядков, Стандартов), и клинических рекомендаций у пациентов с сЮА, включенных исследование, по Федеральным округам РФ (n=792/927).

Период	РФ МЕ (25%;75%) [min; max], мес		ЦФО МЕ (25%;75%) [min; max], мес		СЗФО МЕ (25%;75%) [min; max], мес		ЮФО МЕ (25%;75%) [min; max], мес		ПФО МЕ (25%;75%) [min; max], мес		УФО МЕ (25%;75%) [min; max], мес		СибФО МЕ (25%;75%) [min; max], мес		ДФО МЕ (25%;75%) [min; max], мес		СКФО МЕ (25%;75%) [min; max], мес	
	1971–2011 гг.	29,4 (8,2;76,6) [0,4; 178,7]		6 (3;15,5) [0,4; 157,2]		8,1 (8,1;89,3) [2,3; 158,3]		52,4 (14,3;96,6) [1; 128,5]		48,1 (19,6;102,6) [2,3; 178,7]		34,8 (18,2;91,8) [5,2; 137]		57 (35,6;92,2) [1,8; 169,4]		16,5 (10,4;66) [3,4; 90,3]		22,3 (18,9;57,2) [0,6; 70,8]
p-value¹	-		0,000[#]		0,009[#]		0,035[#]		0,04[#]		0,33		0,02[#]		0,72		0,52	
p-value²	-		-		-		-		-		-		-		-		-	
2012–2016 гг.	9,1 (3,1;30,4) [0,1; 123,4]		6,1 (2,1;16,2) [0,1; 123,4]		5,2 (1,7;12,2) [0,3; 28,4]		19,7 (7,9;42,2) [1,3; 95,7]		10,2 (3,6;43,1) [0,4; 122,8]		8,2 (3,1;26,2) [1,8; 47,8]		14 (8,9;51,6) [0,6; 111,4]		8,4 (4,7;9,3) [2,7; 44,4]		32 (11,8;57,1) [0,7; 98,6]	
p-value¹	-		0,06		0,04[#]		0,034[#]		0,44		0,004[*]		0,08		0,76		0,04[#]	
p-value²	0,000[*]		0,36		0,000[*]		0,023[*]		0,000[*]		0,004[*]		0,02[*]		0,039[*]		0,67	
2017–2020 гг.	2,1 (0,9;9,4) [0,03; 97,3]		1,7 (0,5;8) [0,03; 40,9]		3,6 (1,9;10) [0,3; 899]		3,6 (2,1;10,8) [1,1; 26,2]		7,4 (2,6;18,2) [0,9; 171]		3,5 (2,1;13,4) [0,5; 31,1]		7,9 (3,3;20,4) [0,9; 97,3]		4,3 (1,3;8,3) [0,9; 25,6]		4,2 (1,2;12,6) [0,2; 46]	
p-value¹	-		0,16		0,15		0,04[#]		0,000[*]		0,2		0,001[#]		0,36		0,23	
p-value²	0,000[*]		0,000[*]		0,048[*]		0,001[*]		0,2		0,046[*]		0,041[*]		0,05		0,003[*]	
2021–2022 гг.	2,6 (1,2;5,4) [0,1; 229,2]		1,1 (0,5;3) [0,1; 43,2]		3,6 (1,9;4) [0,6;33,8]		4,2 (2;8,6) [0,7; 229,2]		3 (1,6;6,4) [0,7; 32,9]		2 (1,2;3,1) [0,5; 16,9]		13,1 (5,6;48,5) [2,8; 162,4]		2,6 (1,4;2) [1,2; 8,1]		3,7 (2,3;8,3) [1; 22,5]	
p-value¹	0,8		0,01[#]		0,057		0,27		0,34		0,35		0,000[#]		0,95		0,14	
p-value²	-		0,15		0,61		0,74		0,004[*]		0,05		0,32		0,042[*]		0,85	
Всего	6,7 (2;23,4) [0,03; 315,3]		3 (0,90;9,57) [0,03; 157,23]		6 (2,30;18,25) [0,33; 158,30]		10,5 (3,10;33,53) [0,73; 229,17]		10,1 (3,08;42,43) [0,43; 178,66]		4,9 (2,08;18,18) [0,47; 136,97]		20,9 (7,73;64,77) [0,57; 169,43]		4,8 (2,10;10,30) [0,90; 90,33]		7 (2,33;25,83) [0,20; 98,60]	
p-value¹	-		0,000[#]		0,94		0,026[#]		0,002[#]		0,49		0,000[#]		0,28		0,58	
p-value²	-		-		-		-		-		-		-		-		-	

Примечание: p-value¹ – оценка достоверности различий данных Российской Федерации и Федеральных округов в рамках 1 периода

p-value² – динамика изменений в Федеральном округе в рамках изучаемых периодов в виде последовательного попарного сравнения по вертикали (1971-2011 гг. с 2012-2016 гг., 2012-2016 гг. с 2017-2020гг., 2017-2020 гг. с 2021-2022 гг.)

* – достоверные результаты проведенного последовательного попарного сравнения исследуемых периодов по вертикали (1971–2011 гг. с 2012–2016 гг., 2012-2016 гг. с 2017-2020гг., 2017-2020 гг. с 2021-2022 гг.), различия достоверны при p<0,05

– достоверные результаты проведенного последовательного попарного сравнения в рамках 1 периода по горизонтали (достоверность различий долей исследований, проведенных пациентам каждого Федерального округа и Российской Федерацией в целом), различия достоверны при p<0,05

Суммарный анализ полученных данных показал, что по мере вступления в силу нормативных документов, регламентирующих оказание медицинской помощи детям с ревматическими заболеваниями (Порядков, Стандартов), и клинических рекомендаций длительность между дебютом заболевания и госпитализацией в ФЦ/РЦ достоверно уменьшилась как в целом по Российской Федерации так и во всех Федеральных округах. При этом зарегистрирована разница в сравнении со среднероссийским по федеральным округам: в ЦФО пациенты госпитализировались в ФЦ/РЦ достоверно быстрее, чем в среднем по РФ ($p=0,000$), в СибФО, ЮФО, ПФО – достоверно позже ($p=0,000$, $p=0,026$, $p=0,002$).

3.5.3. Частота госпитализации в федеральный/региональный центр пациентов, включенных в исследование, в зависимости от вступления в силу нормативных документов

Частота госпитализации в ФЦ/РЦ пациентов, включенных в исследование, в зависимости от вступления в силу нормативных документов представлена в табл. 21.

Таблица 21. Частота госпитализации в федеральный/региональный центр пациентов, включенных в исследование, в зависимости от вступления в силу нормативных документов, (n=795/927).

Показатель	Число пациентов				
	Всего n=927	Годы			
		1971–2011 n=237	2012–2016 n=196	2017–2020 n=335	2021–2022 n=159
Частота госпитализации в федеральный/региональный центр, абс. (%)	795 (85,8)	200 (84,4)	161 (82,1)	292 (87,2)	144 (90,6)
p-value	-	-	0,62	0,15	0,34

*Примечание: *- достоверные результаты проведенного последовательного попарного сравнения исследуемых периодов (1971–2011 гг. с 2012–2016 гг., 2012–2016 гг. с 2017–2020гг., 2017–2020 гг. с 2021–2022 гг.), $p<005$*

Всего в ФЦ/РЦ было госпитализировано 795/927 (85,8%) пациентов, включенных в исследование (табл. 21).

До утверждения порядка и Стандартов (1971-2011гг.) частота госпитализации в ревматологические отделения ФЦ/РЦ, пациентов, включенных в исследование, составила 84,4% (200/237); после утверждения Порядка и Стандартов (2012-2016 гг.) – достоверно не изменилась и составила 82,1% (161/196), ($p=0,62$); после утверждения клинических рекомендаций и Приказа №203н (2017-2020 гг.) – увеличилась до 87,2% (292/335), ($p=0,15$), но не достоверно; после актуализации клинических рекомендаций (2021-2022 гг.) – до 90,6% (144/159) ($p=0,34$), но не достигла должной (табл.21).

3.6. Заключение

Результаты, полученные в этом фрагменте исследования позволили сделать следующее заключение:

- к особенностям юношеского артрита с системным началом у пациентов, включенных в Федеральный Регистр, относятся:

- дебют в возрасте от 2 мес. до 17,5 лет (Me 4,87г.); у 50% – до 5 лет; отсутствие зависимости частоты развития от пола ребенка и триггерных факторов – у 87%; наличие клинических и лабораторных проявлений, характерных для других ревматических и неревматических заболеваний: фебрильная лихорадка (98%), артралгии (92%), пятнистая сыпь (80,7%), гепато- и/или спленомегалия (60,6%), лимфаденопатия (41,3%), серозит (21,4%), артрит (76,4%); гипохромная анемия (93,1%), нейтрофильный лейкоцитоз (83,6%), тромбоцитоз (68,1%); повышение сывороточной концентрации СРБ (99,9%) и СОЭ (93,8%);
- развитие и тяжелое течение у 13% пациентов вторичного гемофагоцитарного синдрома с выраженной гиперферритинемией (Me 1963,5 нг/мл), цитопенией: односторонней (69,2%), двухсторонней (22,4%), трехсторонней (8,4%); гипофибриногенемией (36,6%), повышением активности АЛТ, АСТ,

ЛДГ, концентрации триглицеридов в сыворотке крови у 61,8%; 61,8%; 87,5% и 71,2% пациентов, соответственно;

- в дебюте заболевания более одной трети пациентов обращались в амбулаторную медицинскую организацию, половина – госпитализирована в непрофильные отделения, все – в ревматологическое отделение; ошибочный диагноз на амбулаторном этапе и в непрофильном отделении установлен всем пациентам (половине – различные инфекционные патологии, одной трети – аллергические заболевания, одной четверти – лихорадка неясного генеза), в ревматологическом отделении – 14,2% (другое ревматическое заболевание);

- вступление в силу нормативных документов, регламентирующих оказание медицинской помощи детям с ревматическими заболеваниями (Порядков, Стандартов), и клинических рекомендаций существенно повлияло на сроки верификации диагноза сЮА и госпитализации пациентов в федеральный/региональный центр: после утверждения Порядка и Стандартов (2012-2016 гг.) медиана длительности первичной диагностики достоверно сократилась с 5,7 до 2,8 мес., периода до госпитализации в федеральный/региональный центр – с 29,4 до 9,1 мес. с момента дебюта заболевания и составила 2,1 и 2,6 мес., соответственно, после утверждения Приказа №203н (2017 г.) и актуализации клинических рекомендации (2021 г.);

- несмотря на вступление в силу нормативной базы сохранялись достоверные различия в ряде федеральных округов Российской Федерации в сравнении со среднероссийским показателем в сроках верификации диагноза и длительности периода до госпитализации в федеральный/региональный центр от момента дебюта заболевания: после утверждения Приказа №203н (2017 г.) и актуализации клинических рекомендации (2021 г.) в ЦФО диагноз устанавливался и дети госпитализировались в федеральный/региональный центр в достоверно более ранние сроки – через 1,2 и 1,1 мес. ($p=0,009$; $p=0,000$),

соответственно; в СибФО – в достоверно более поздние – в среднем через 11,2 и 13,1 мес. ($p=0,001$), соответственно;

- несмотря на увеличение числа обращений в амбулаторную медицинскую организацию и уменьшение количества госпитализаций в непрофильные отделения, частота ошибочных диагнозов в дебюте заболевания после актуализации клинических рекомендаций не изменилась на амбулаторном этапе и в непрофильных отделениях, но значительно снизилась при госпитализации в ревматологическое отделение – с 16,9% (период с 1971 по 2011 гг.) до 5,6%, $p=0,006$ (период с 2021 по 2022 гг.).

3.7. Соответствие клиническим рекомендациям объема диагностических исследований на этапе установления диагноза у пациентов с юношеским артритом с системным началом, включенных в исследование.

В данном этапе поставлены следующие задачи

1. Проанализировать частоту выполнения на этапе первичной диагностики сЮА лабораторных, инструментальных и иных исследований, включенных в клинические рекомендации.

2. Установить зависимость объема и номенклатуры указанных исследований от вступления в силу нормативных документов, регламентирующих оказание медицинской помощи детям с ревматическими заболеваниями (Порядков, Стандартов), и клинических рекомендаций, в том числе из расчета на одного пациента.

Объем диагностических мероприятий, необходимых всем пациентам с подозрением на сЮА, в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями (2021 г.) представлен в табл. 1.

Общее число исследований, которые в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями должны быть проведены каждому пациенту с подозрением на сЮА составляет 31, из них лабораторных – 18, инструментальных – 11, иных – 2.

3.7.1. Объем исследований на диагностическом этапе у пациентов с сЮА, включенных в исследование, в зависимости от периода установления диагноза

Объем диагностических исследований, указанный в клинических рекомендациях, не был выполнен полностью ни у одного пациента с сЮА, включенного в анализ.

Лабораторная диагностика

Объем лабораторных исследований, выполненных на диагностическом этапе пациентам с сЮА, включенным в исследование, представлен в табл. 22.

На диагностическом этапе наиболее часто выполнялись биохимический анализ крови общетерапевтический и клинический анализ крови – у 84,3% (781/927) и 82,7% (767/927) пациентов, соответственно. В документах 17,3% (160/927) пациентов – информации о выполнении этих лабораторных исследований нет.

Оценка состояния гемостаза (коагулограмма) проводилась у 73,6% (682/927), определение уровня СРБ в сыворотке крови – у 74% (686/927) пациентов; антитела к бактериальным антигенам в крови определялись у 65,7% (609/927), антитела, типичные для других ревматических заболеваний – чуть больше, чем у половины (56,7%, 526/927,); уровень антистрептолизина-О – у 39,4% (365/927) и иммуноглобулинов в крови – у 37,8% (351/927) пациентов, включенных в исследование. Микробиологическое исследование слизи с миндалин и задней стенки глотки, крови и мочи на стерильность выполнялось менее чем 40% пациентов: 39,4% (365/927), 39,9% (370/927) и 38,6% (358/927) пациентов, соответственно; общий (клинический) анализ мочи – у 37,3% (346/927) пациентов. Герпесвирусные инфекции методом ПЦР-диагностики исключались у 41% (380/927), аутовоспалительные синдромы методом молекулярно-генетической диагностики – только у одной четверти пациентов (26%, 241/927) пациентов, включенных в исследование.

Очаговая проба с туберкулином (реакция Манту, тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении) на диагностическом этапе проводилась 25,4% (235/927), иммунофенотипирование периферической крови с целью исключения первичного иммунодефицитного состояния – всего лишь 18,3% (170/927) пациентов (табл. 22).

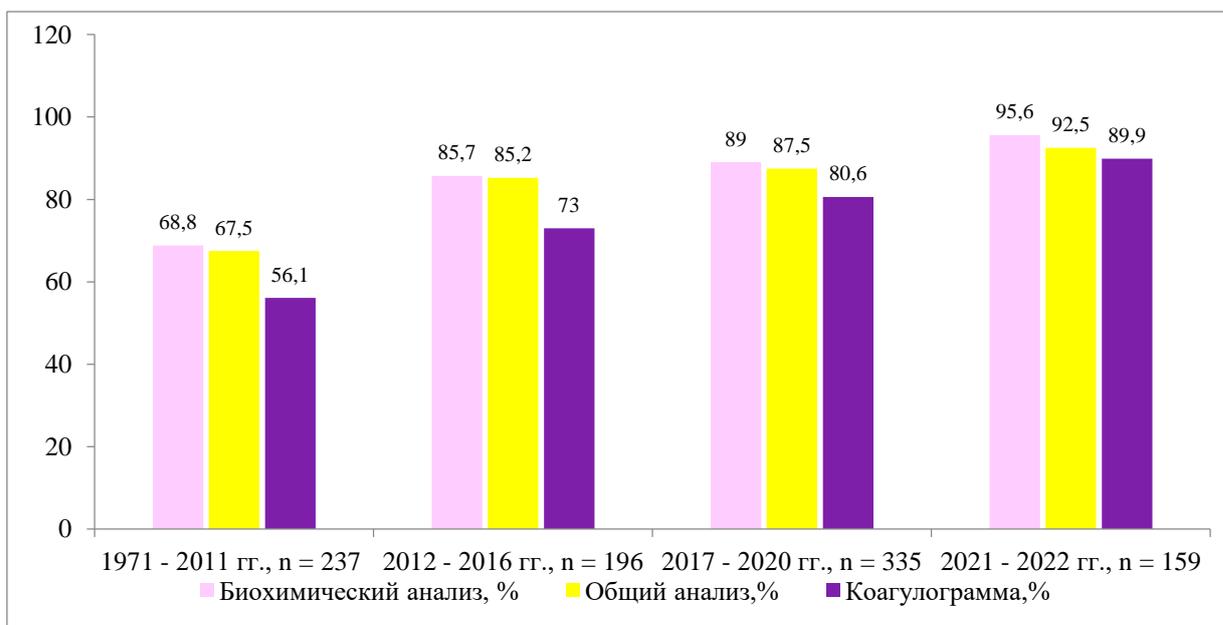


Рисунок 6. Объем лабораторных исследований (биохимический анализ крови общетерапевтический, общий (клинический) анализ крови развернутый, коагулограмма), выполненных на диагностическом этапе пациентам, включенным в исследование, %.

Анализ крови биохимический общетерапевтический

До утверждения Порядка и Стандартов (1971-2011 гг.) биохимический общетерапевтический анализ крови на этапе установления диагноза с целью оценки состояния функции печени, почек, электролитного состава крови и исключения других ревматических и неревматических болезней проведен у 68,8% (163/237), пациентов; после утверждения Порядка и Стандартов (2012-016 гг.) доля пациентов, которым выполнен биохимический анализ крови, достоверно увеличилась и составила 85,7% (168/196), $p=0,001$; после утверждения клинических рекомендаций и Приказа №203н (2017-2020 гг.) существенной динамики не отмечалось, исследование выполнено 89% (298/335) пациентов, $p=0,3$;

после актуализации клинических рекомендаций (2021-2022 гг.) частота выполнения биохимического анализа крови у пациентов, включенным в исследование значительно повысилась и составила 95,6% (152/159), $p=0,024$ (рис.6, табл. 22).

Общий (клинический) анализ крови развернутый

До утверждения Порядка и Стандартов (1971–2011 гг.) общий (клинический) анализ крови на этапе установления диагноза с целью оценки активности заболевания и выявления патологических изменений выполнен 67,5% (160/237) пациентов, включенных в исследование. После утверждения Порядка и Стандартов (2012-2016 гг.) доля пациентов, которым на этапе установления диагноза выполнен клинический анализ крови значительно увеличилась и составила 85,2% (167/196), $p=0,001$; после утверждения клинических рекомендаций и Приказа №203н (2017-2020 гг.) существенной динамики не отмечалось, исследование выполнено 87,5% (293/337) пациентов, $p=0,54$; после актуализации клинических рекомендаций (2021-2022 гг.) частота выполнения клинического анализа крови у пациентов, включенных в исследование, достоверно повысилась и составила 92,5% (147/159), $p=0,022$ (табл. 22, рис.6).

Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)

До утверждения Порядка и Стандартов (1971-2011 гг.) исследование коагулограммы на этапе установления диагноза с целью оценки состояния системы гемостаза проведено более половине пациентов (56,1%, 133/237), включенных в исследование; после утверждения Порядка и Стандартов (2012-2016 гг.) доля пациентов, которым на этапе установления диагноза выполнена коагулограмма, достоверно увеличилась и составила 73% (143/196), $p=0,004$; после утверждения клинических рекомендаций, Приказа №203н (2017-2020 гг.) и актуализации клинических рекомендаций (2021-2022 гг.) состояние системы гемостаза исследовалось уже у 80,6%

(270/335) и 85,5% (136/159) пациентов, соответственно, $p=0,06$; $p=0,22$ (табл. 22, рис.6).

Таблица 22. Объем лабораторных исследований, выполненных на диагностическом этапе пациентам с сЮА, включенных в исследование.

№	Перечень исследований, абс (%)	Число пациентов абс. (%)				
		Всего n=927	Годы			
			1971-2011 n=237	2012-2016 n=196	2017-2020 n=335	2022022 n=159
1	Анализ крови биохимический общетерапевтический p-value	781 (84,3) -	163 (68,8) -	168 (85,7) 0,001*	298 (89) 0,3	152 (95,6) 0,024*
2	Общий (клинический) анализ крови развернутый p-value	767 (82,7) -	160 (67,5) -	167 (85,2) 0,001*	293 (87,5) 0,54	147 (92,5) 0,022*
3	Определение уровня СРБ в сыворотке крови p-value	686 (74) -	123 (52) -	150 (76,5) 0,002*	270 (80,6) 0,15	143 (89,9) 0,001*
4	Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза) p-value	682 (73,6) -	133 (56,1) -	143 (73) 0,004*	270 (80,6) 0,06	136 (85,5) 0,22
5	Определение в крови антител классов А, М, G (IgA, IgM, IgG) к хламидии птичьей (<i>Chlamydia psittaci</i>); хламидии трахоматис (<i>Chlamydia</i> <i>trachomatis</i>), микоплазме пневмонии (<i>Mycoplasma pneumoniae</i>), сальмонелле кишечной (<i>Salmonella</i> <i>enterica</i>), иерсинии псевдотуберкулеза (<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>) p-value	609 (65,7) -	75 (31,6) -	117 (59,7) 0,001*	268 (80) 0,001*	149 (93,7) 0,001*
6	Определение содержания в крови антител к антигенам ядра клетки и ДНК; цитоплазме нейтрофилов (АНЦА), РНК, циклическому цитруллиновому пептиду (АЦПП); Sm-антигену; Scl-70, ревматоидного фактора (РФ), антицентромерных антител (далее – определение содержания антител, характерных для других ревматических заболеваний) p-value	526 (56,7) -	61 (25,7) -	98 (50) 0,001*	230 (68,7) 0,001*	137 (86,2) 0,001*

Таблица 22. Объем лабораторных исследований, выполненных на диагностическом этапе пациентам с сЮА, включенных в исследование (продолжение).

№	Перечень исследований, абс (%)	Число пациентов абс. (%)				
		Всего n=927	Годы			
			1971-2011 n=237	2012-2016 n=196	2017-2020 n=335	2021-2022 n=159
7	Определение ДНК вирусов Эпштейна-Барр (<i>Epstein-Barr virus</i>), цитомегаловируса (<i>Cytomegalovirus</i>), вируса простого герпеса 1 и 2 типов (<i>Herpes simplex virus types 1, 2</i>) методом ПЦР в периферической крови (количественное исследование), слюне и моче p-value	380 (41) -	36 (15,2) -	73 (37,2) 0,001*	170 (50,7) 0,003*	101 (63,5) 0,01*
8	Определение уровня антистрептолизина-О в крови p-value	365 (39,4) -	23 (9,7) -	51 (26) 0,001*	165 (49,3) 0,003*	126 (79,2) 0,001*
9	Микробиологическое (культуральное) исследование слизи с миндалин и задней стенки глотки на аэробные и факультативно анаэробные микроорганизмы p-value	365 (39,4) -	37 (15,6) -	68 (34,7) 0,001*	164 (49) 0,002*	96 (60,4) 0,02*
10	Микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность, p-value	370 (39,9%) -	37 (15,6) -	69 (35,2) 0,001*	166 (49,6) 0,002*	98 (61,6) 0,02*
	Микробиологическое (культуральное) исследование мочи на стерильность, p-value	358 (38,6%) -	36 (15,2) -	67 (34,2) 0,001*	160 (47,8) 0,003*	95 (59,7) 0,02*
11	Определение уровня иммуноглобулинов крови p-value	351 (37,8) -	21 (8,9) -	45 (23) 0,002*	161 (48) 0,001*	124 (78) 0,001*
12	Общий (клинический) анализ мочи p-value	346 (37,3) -	21 (8,9) -	43 (22) 0,002*	158 (47,2) 0,001*	124 (78) 0,001*
13	Определение уровня прокальцитонина в крови, p-value	325 (35) -	14 (5,9) -	39 (19,9) 0,001*	150 (44,7) 0,001*	122 (76,4) 0,001*
14	Комплекс исследований для диагностики криопирин-ассоциированных синдромов и других аутовоспалительных синдромов, p-value	241 (26) -	28 (11,8) -	40 (20,4) 0,02*	108 (32,2) 0,005*	65 (40,9) 0,07
15	Определение HLA-антигенов (антигена HLA-B27) p-value	239 (25,8) -	28 (11,8) -	31 (15,8) 0,28	107 (31,9) 0,005*	73 (45,9) 0,07

Примечание: * – достоверные результаты проведенного последовательного попарного сравнения исследуемых периодов (1971–2011 гг. с 2012–2016 гг., 2012–2016 гг. с 2017–2020 гг., 2017–2020 гг. с 2021–2022 гг.), $p < 0,05$

Таблица 22. Объем лабораторных исследований, выполненных на диагностическом этапе пациентам с сЮА, включенных в исследование (продолжение).

№	Перечень исследований, абс (%)	Число пациентов абс. (%)				
		Всего n=927	Годы			
			1971-2011 n=237	2012-2016 n=196	2017-2020 n=335	2021-2022 n=159
16	Проведение очаговой пробы с туберкулином (реакция Манту, тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении), p-value	235 (25,4)	16 (6,7)	31 (15,8)	104 (31)	84 (52,8)
		-	-	0,004*	0,005*	0,001*
17	Исследование уровня кальпротектина в кале p-value	184 (19,8)	18 (7,6)	30 (15,3)	77 (23)	59 (37,1)
		-	-	0,01*	0,04*	0,002*
18	Иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови p-value	170 (18,3)	6 (2,5)	15 (7,6)	77 (23)	72 (45,3)
		-	-	0,02*	0,001*	0,001*

*Примечание: * – достоверные результаты проведенного последовательного попарного сравнения исследуемых периодов (1971–2011 гг. с 2012–2016 гг., 2012–2016 гг. с 2017–2020 гг., 2017–2020 гг. с 2021–2022 гг.), $p < 0,05$*

Определение антител к бактериальным антигенам в крови

До утверждения Порядка и Стандартов (1971-2011 гг.) определение в крови антител классов А, М, G (IgA, IgM, IgG) к хламидии птичьей (*Chlamydia psittaci*), хламидии трахоматис (*Chlamydia trachomatis*), микоплазме пневмонии (*Mycoplasma pneumoniae*), сальмонелле кишечной (*Salmonella enterica*), иерсинии псевдотуберкулеза (*Yersinia pseudotuberculosis*) в крови на этапе установления диагноза с целью исключения инфекционного процесса, который может протекать с клинической картиной, похожей на сЮА, выполнено 31,6% (75/237) пациентов, включенных в исследование; после утверждения Порядка и Стандартов (2012-2016 гг.) – уже более, чем половине – 59,7% (117/196), $p=0,001$; после утверждения клинических рекомендаций и Приказа №203н (2017-2020 гг.) значимая положительная динамика сохранялась, антитела к бактериальным антигенам определялись 80% (268/335) пациентов, $p=0,001$; после актуализации клинических рекомендаций (2021-2022 гг.) частота проведения серологических исследований с целью определения антител к бактериальным антигенам на этапе установления диагноза сЮА еще больше повысилась и составила 93,7% (149/159), $p=0,001$ (табл. 22, рис.7).

Определение содержания антител, характерных для других ревматических заболеваний

До утверждения Порядка и Стандартов (1971-2011 гг.) определение в крови содержания антител к антигенам ядра клетки и ДНК, цитоплазме нейтрофилов (АНЦА), РНК, циклическому цитруллиновому пептиду (АЦПП), Sm-антигену, Scl-70, ревматоидного фактора (РФ), антицентромерных антител на этапе установления диагноза с целью исключения других ревматических болезней выполнено 25,7% (61/237) пациентов, включенных в исследование; после утверждения Порядка и Стандартов (2012-2016 гг.) доля пациентов, которым определялись антитела, характерные для других ревматических заболеваний, достоверно увеличилась и составила уже 50% (98/196), $p=0,001$.

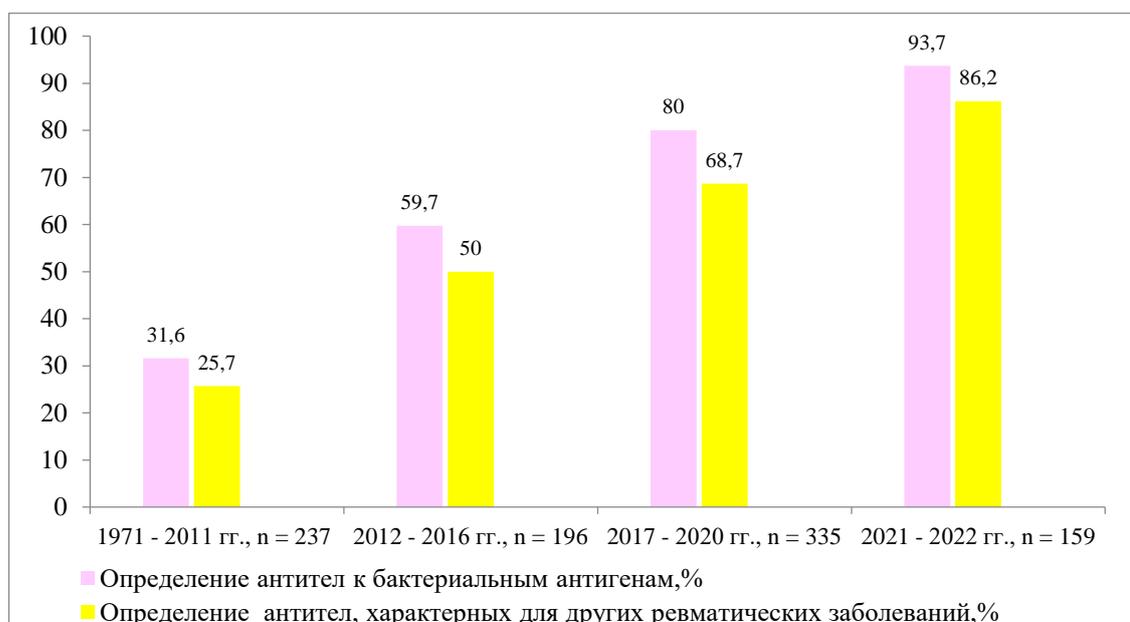


Рисунок 7. Объем лабораторных исследований (определение антител к бактериальным антигенам и антител, характерных для других ревматических заболеваний), выполненных на диагностическом этапе пациентам, включенным в исследование, %.

В дальнейшем значимая динамика сохранялась: после утверждения клинических рекомендаций, Приказа №203н (2017–2020 гг.) иммунологическое исследование на диагностическом этапе сЮА выполнено 68,7% (230/335), а после актуализации клинических рекомендаций (2021-2022 гг.) – 86,2% (137/159) пациентов, включенных в исследование, $p=0,001$; $p=0,001$ (табл. 22, рис.7).

Определение уровня СРБ в сыворотке крови

До утверждения Порядка и Стандартов (1971-2011 гг.) определение уровня СРБ в сыворотке крови на этапе установления диагноза с целью оценки активности болезни, выполнено всего у половины пациентов, включенных в исследование (52%, 123/237); после утверждения Порядка и Стандартов (2012-2016 гг.) доля детей, которым на диагностическом этапе определялся уровень СРБ в сыворотке крови, увеличилась и составила 76,5% (150/196), $p=0,002$; после утверждения клинических рекомендаций и Приказа №203н (2017-2020 гг.) значимой динамики не наблюдалась: определение СРБ выполнено 80,6% (270/335) пациентам с подозрением на сЮА, $p=0,15$. Достоверная динамика анализируемого показателя

зарегистрирована после актуализации клинических рекомендаций (2021-2022 гг.), уровень СРБ этом на этапе определялся уже у 89,9% (143/159) пациентов, $p=0,001$ (табл. 22, рис.8).

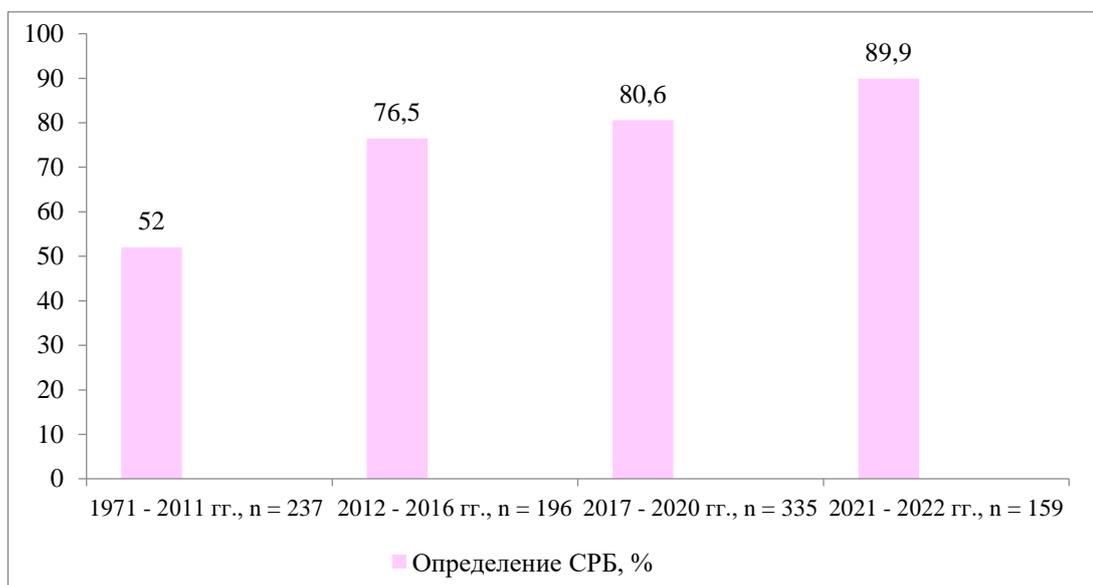


Рисунок 8. Объем лабораторных исследований (определение уровня СРБ в сыворотке крови), выполненных на диагностическом этапе пациентам, включенным в исследование, %.

Определение ДНК вирусов герпетической группы методом ПЦР в периферической крови

До утверждения Порядка и Стандартов (1971-2011 гг.) определение ДНК вирусов Эпштейна-Барр (*Epstein-Barr virus*), цитомегаловируса (*Cytomegalovirus*), вируса простого герпеса 1 и 2 типов (*Herpes simplex virus types 1, 2*) методом ПЦР в периферической крови (количественное исследование), слюне и моче на этапе установления диагноза с целью исключения заболеваний, вызванных вирусами герпетической группы, выполнено 15,2% (36/237) пациентов, включенных в исследование. После утверждения Порядка и Стандартов (2012-2016 гг.) количество исследований достоверно повысилось и выполнено уже более чем одной трети пациентам (37,2%, 73/196; $p=0,001$); после утверждения клинических рекомендаций и Приказа №203н (2017-2020 гг.) герпетическая инфекция на этапе диагностики сЮА исключалась уже у половины пациентов

(50,7%, 170/335; $p=0,003$); после актуализации клинических рекомендаций (2021-2022 гг.) – у 63,5% (101/159), $p=0,01$ (табл. 22, рис.9).

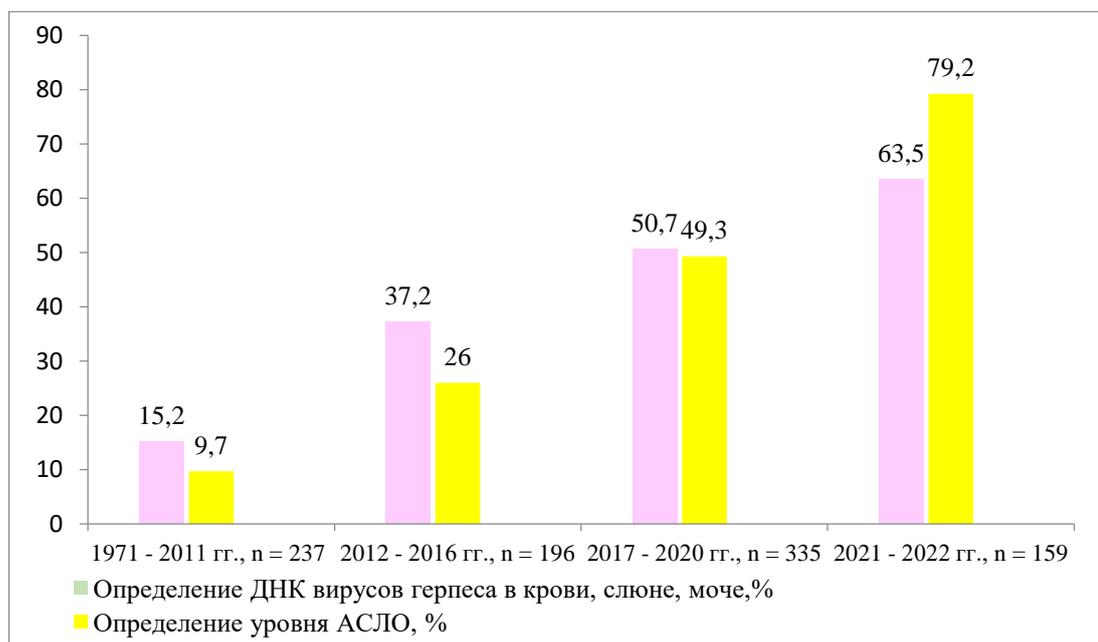


Рисунок 9. Объем лабораторных исследований (определение ДНК вирусов герпеса и уровня АСЛО в крови), выполненных на диагностическом этапе, пациентам, включенным в исследование, %.

Определение уровня антистрептолизина-О в крови

До утверждения Порядка и Стандартов (1971–2011 гг.) определение уровня антистрептолизина-О в крови на этапе установления диагноза с целью исключения инфицированности β -гемолитическим стрептококком группы выполнено 9,7% (23/237) пациентов, включенных в исследование. После утверждения Порядка и Стандартов (2012-2016 гг.) количество исследований достоверно увеличилось и уровень антистрептолизина-О в крови на этапе диагностики сЮА определялся уже одной четверти пациентов (26%, 51/196; $p=0,001$); после утверждения клинических рекомендаций и Приказа №203н (2017-2020 гг.) – половине (49,3%, 165/33; ($p=0,003$); после актуализации клинических рекомендаций (2021-2022 гг.) – более чем двум третям (79,2%, 126/159; $p=0,001$) пациентов с подозрением на сЮА (табл. 22, рис.9).

Микробиологические исследования

До утверждения Порядка и Стандартов (1971-2011 гг.) микробиологическое (культуральное) исследование слизи с миндалин и задней стенки глотки на аэробные и факультативно анаэробные микроорганизмы, микробиологическое (культуральное) исследование крови и мочи на стерильность на этапе установления диагноза с целью исключения контаминации носоглотки патогенной и условно-патогенной флорой, острого воспалительного ответа (сепсиса) и бактериемии, которые также могут протекать под маской сЮА, выполнено, соответственно, у 37/237 (15,6%), 37/237 (15,6%) и 36/237 (15,2%) пациентов, включенных в исследование. После утверждения Порядка и Стандартов (2012–2016 гг.) микробиологические исследования носоглоточной слизи, крови и мочи выполнялись уже более чем у одной трети пациентов с подозрением на сЮА – 68/237 (34,7%), 69/237 (35,2%) и 67/237 (34,2%), соответственно, $p=0,001$.

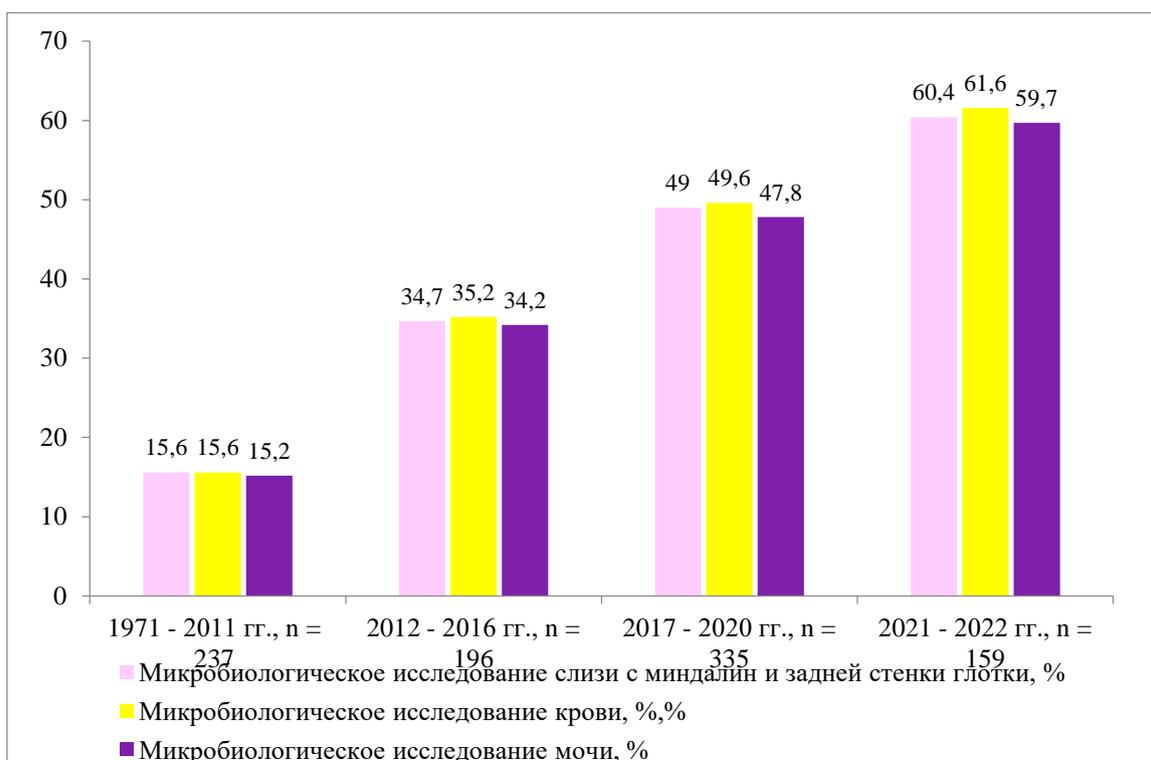


Рисунок 10. Объем лабораторных исследований (микробиологические исследования), выполненных на диагностическом этапе пациентам, включенным в исследование, %.

После утверждения клинических рекомендаций и Приказа №203н (2017–2020 гг.) значимая динамика сохранялась, микробиологическое исследование носоглоточной слизи на этапе диагностики сЮА проведено 164/335 (49%), крови – 166/335 (49,6%) и мочи – 160/335 (47,8%) пациентов, $p=0,002$, $p=0,002$, $p=0,003$. После актуализации клинических рекомендаций (2021–2022 гг.) частота выполнения микробиологических исследований слизи с миндалин и задней стенки глотки, крови и мочи у детей с подозрением на сЮА еще больше увеличилась и составила, соответственно, 60,4% (96/159), 61,6% (98/159), 59,7% (95/159), $p=0,02$, $p=0,02$, $p=0,02$ (табл. 22, рис.10).

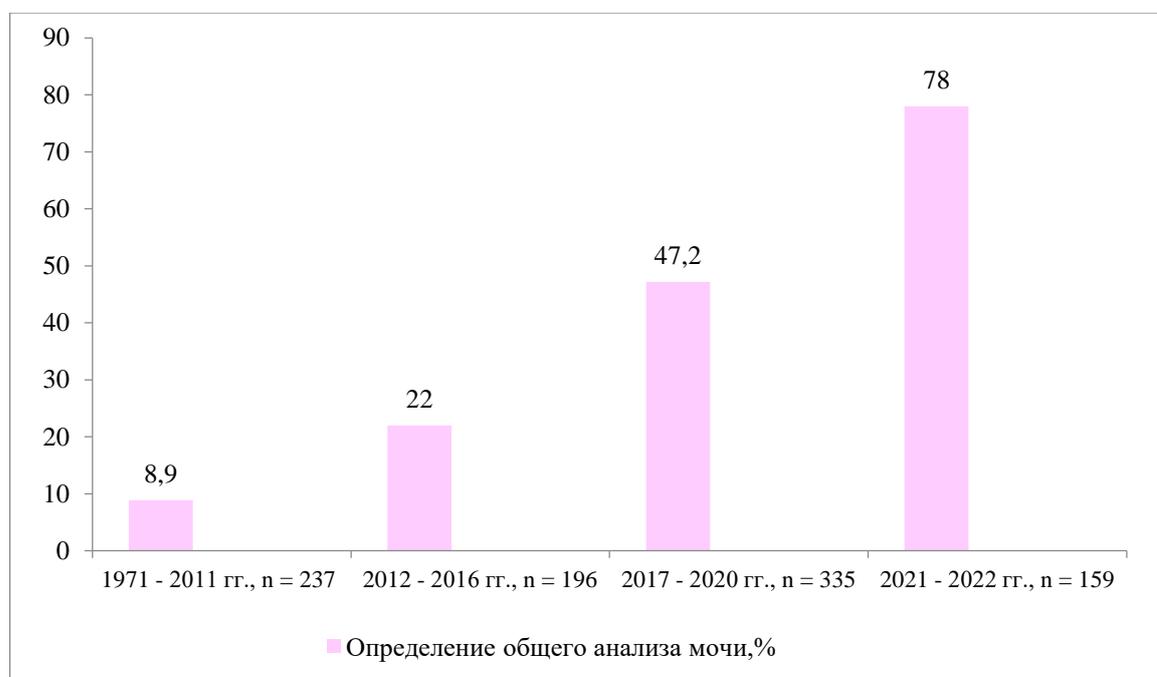


Рисунок 11. Объем лабораторных исследований (определение общего анализа мочи), выполненных на диагностическом этапе пациентам, включенным в исследование, %.

Общий (клинический) анализ мочи

До утверждения Порядка и Стандартов (1971–2011 гг.) общий (клинический) анализ мочи на этапе установления диагноза с целью исключения болезней почек, других ревматических, неревматических болезней и ятрогенных осложнений на диагностическом этапе сЮА выполнен у 21/237 (8,9%) пациентов, включенных в исследование. После

утверждения Порядка и Стандартов (2012–2016 гг.) частота выполнения общего (клинического) анализа достоверно увеличилась и составила 22% (43/196; $p=0,002$). После утверждения клинических рекомендаций и Приказа №203н (2017-2020 гг.) патология мочевыводящей системы на диагностическом этапе исключалась уже половине пациентов (47,2%, 158/335; $p=0,001$), после актуализации клинических рекомендаций (2021-2022 гг.) – более чем двум третям пациентов с подозрением на сЮА (78%, 124/159; $p=0,001$) (табл. 22, рис. 11).

Определение уровня иммуноглобулинов в крови

До утверждения Порядка и Стандартов (1971–2011 гг.) определение уровня иммуноглобулинов в крови на этапе установления диагноза с целью исключения иммунодефицитного состояния выполнено 8,9% (21/237) пациентов, включенных в исследование.

После утверждения Порядка и Стандартов (2012-2016 гг.) количество исследований достоверно увеличилось, и уровень иммуноглобулинов в крови на этапе диагностики сЮА определялся 23% (45/196) пациентов, $p=0,002$; после утверждения клинических рекомендаций и Приказа №203н (2017-2020 гг.) – 48% (161/335), $p=0,002$; после актуализации клинических рекомендаций (2021-2022 гг.) – уже 78% (124/159) пациентов, $p=0,001$ (табл. 22, рис.12).

Определение уровня прокальцитонина в крови

До утверждения Порядка и Стандартов (1971–2011 гг.) уровень прокальцитонина в крови на этапе установления диагноза с целью исключения сепсиса на этапе диагностики сЮА определялся 5,9% (14/237) пациентов, включенных в исследование. После утверждения Порядка и Стандартов (2012–2016 гг.) доля пациентов с подозрением на сЮА, которым выполнялось определение уровня прокальцитонина, достоверно увеличилась и составила 19,9% (39/196), $p=0,001$. После утверждения клинических рекомендаций, Приказа №203н (2017–2020 гг.) и актуализации клинических рекомендаций (2021–2022 гг.) уровень

прокальцитонина в крови на этапе диагностики с ЮА определялся уже 44,7% (150/335) и 76,4% (122/159) пациентам, соответственно, $p=0,001$ $p=0,001$ (табл. 22, рис.12).

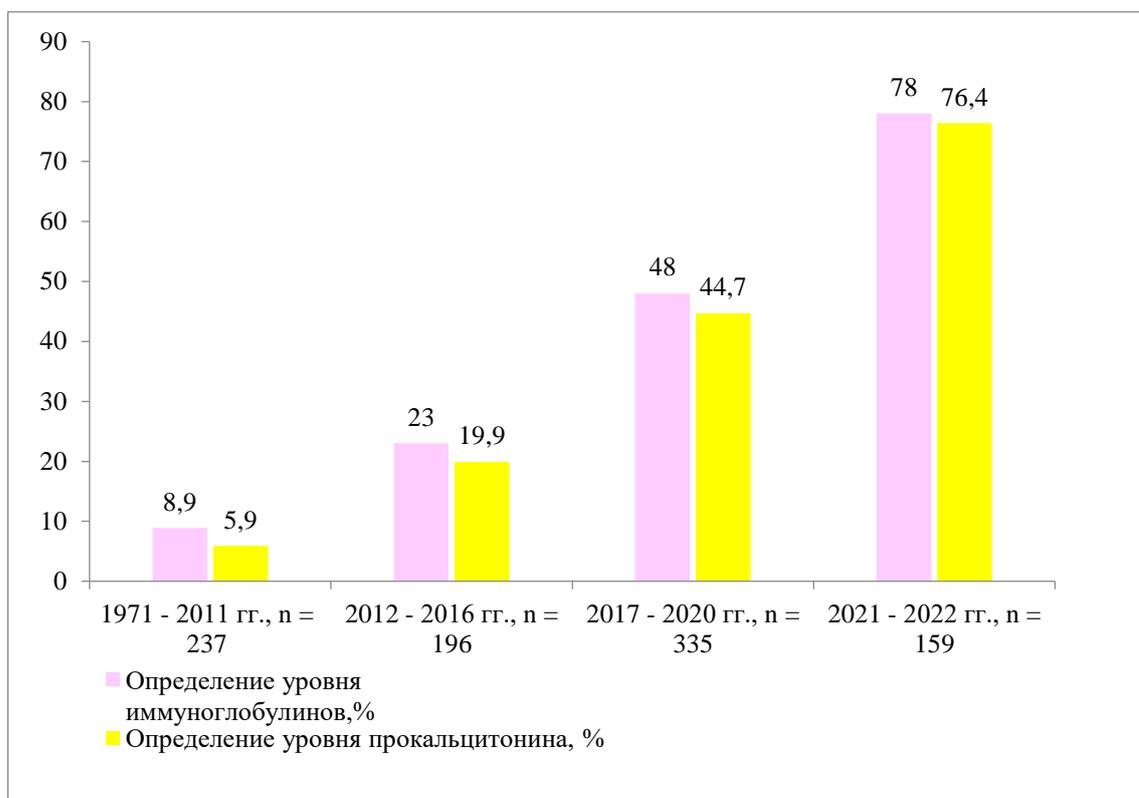


Рисунок 12. Объем лабораторных исследований (определения уровня иммуноглобулинов и прокальцитонина в крови, общий анализ мочи), выполненных на диагностическом этапе, пациентам, включенным в исследование, %.

Комплекс исследований для диагностики криопирин-ассоциированных синдромов и других аутовоспалительных синдромов

До утверждения Порядка и Стандартов (1971–2011 гг.) комплекс исследований для диагностики криопирин-ассоциированных синдромов и других аутовоспалительных синдромов на этапе установления диагноза с целью их исключения проведен 11,8% (28/237) пациентов, включенных в исследование. После утверждения Порядка и Стандартов (2012–2016 гг.) количество исследований достоверно увеличилось, и они выполнены 20,4% (40/196) пациентов с подозрением на сЮА, $p=0,02$. После утверждения клинических рекомендаций и Приказа №203н (2017–2020 гг.) молекулярно-генетическое исследование с целью исключения

аутовоспалительных синдромов на этапе диагностики сЮА выполнено 32,2% (108/335), $p=0,005$; после актуализации клинических рекомендаций (2021-2022 гг.) – 40,9% (65/159) пациентов, $p=0,07$ (табл. 22, рис.13).

Определение HLA-антигенов (антигена HLA-B27)

До утверждения Порядка и Стандартов (1971–2011 гг.) определение HLA-B27 методом молекулярно-генетического исследования на этапе установления диагноза с целью исключения спондилоартропатий, выполнено 11,8% (28/237) пациентов, включенных в исследование. После утверждения Порядка и Стандартов (2012–2016 гг.) значимой динамики не наблюдалось, HLA-B27 на этапе установления диагноза сЮА определялся 15,8% (31/196, $p=0,28$) пациентов. После утверждения клинических рекомендаций и Приказа №203н (2017–2020 гг.) частота молекулярно-генетических исследований с целью определения HLA-B27 на диагностическом этапе сЮА достоверно увеличилась и составила 31,9% (107/335), $p=0,005$; после актуализации клинических рекомендаций (2021-2022 гг.) – 45,9% (73/159), $p=0,07$ (табл. 22, рис.13).

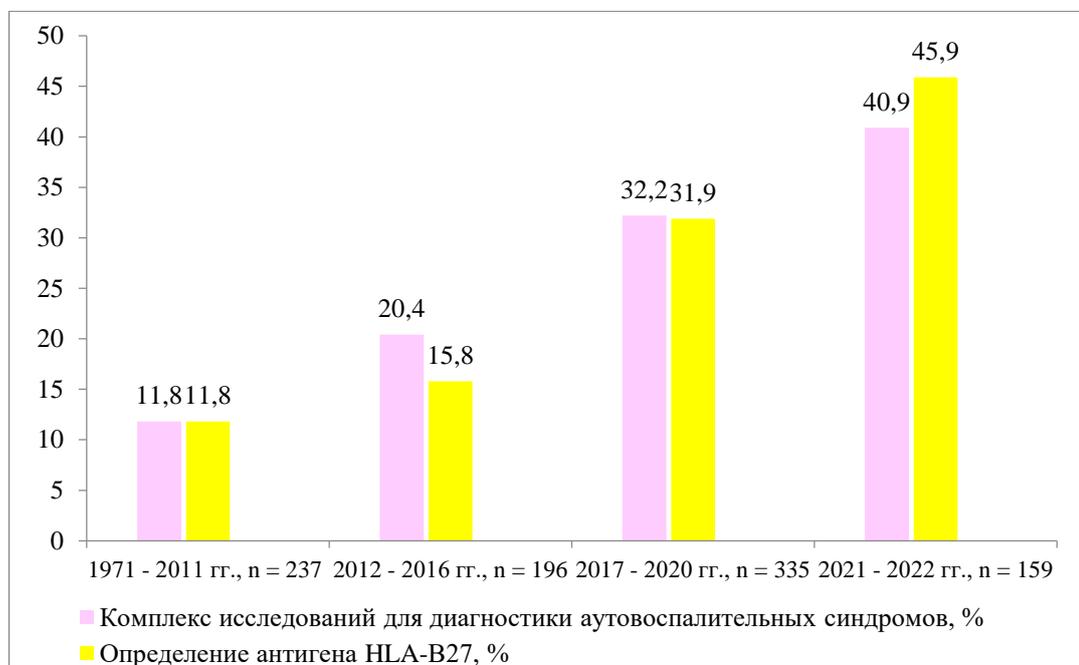


Рисунок 13. Объем лабораторных исследований (комплекс исследований для диагностики криопирин-ассоциированных синдромов и других аутовоспалительных синдромов, определение HLA-антигенов (антигена HLA-B27), выполненных на диагностическом этапе пациентам, включенным в исследование, %.

Проведение очаговой пробы с туберкулином (реакция Манту, тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении)

До утверждения Порядка и Стандартов (1971–2011 гг.) очаговая проба с туберкулином (реакция Манту, тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении) на этапе установления диагноза с целью исключения инфицированности микобактериями туберкулеза выполнена 6,7% (16/237) пациентов, включенных в исследование.

После утверждения Порядка и Стандартов (2012–2016 гг.) частота проведения туберкулинодиагностики пациентам с подозрением на сЮА достоверно увеличилась и составила 15,8% (31/196), $p=0,004$. После утверждения клинических рекомендаций и Приказа №203н (2017–2020 гг.) очаговая проба с туберкулином на этапе диагностики сЮА выполнена 31% (104/335), $p=0,005$; после актуализации клинических рекомендаций (2021 – 2022 гг.) – 52,8% (84/159) пациентов, $p=0,001$ (табл. 22, рис.14).



Рисунок 14. Объем лабораторных исследований (очаговая проба с туберкулином – реакция Манту, тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении), выполненных на диагностическом этапе пациентам, включенным в исследование, %.

Исследование уровня кальпротектина в кале

До утверждения Порядка и Стандартов (1971–2011 гг.) уровень кальпротектина в кале на этапе установления диагноза с целью исключения воспалительных заболеваний кишечника (далее – ВЗК), которые могут протекать с клинической картиной, идентичной системному артриту, определялся 7,6% (18/237) пациентов, включенных в исследование. После утверждения Порядка и Стандартов (2012–2016 гг.) число исследований значительно увеличилось и выполнено 15,3% (30/196) пациентов с подозрением на сЮА, $p=0,001$. После утверждения клинических рекомендаций и Приказа №203н (2017–2020 гг.) уровень кальпротектина в кале определялся 23% (77/335), после актуализации клинических рекомендаций (2021–2022 гг.) – 37,1% (59/159) пациентов с подозрением на сЮА, $p=0,04$, $p=0,002$, соответственно (табл. 22, рис.15).

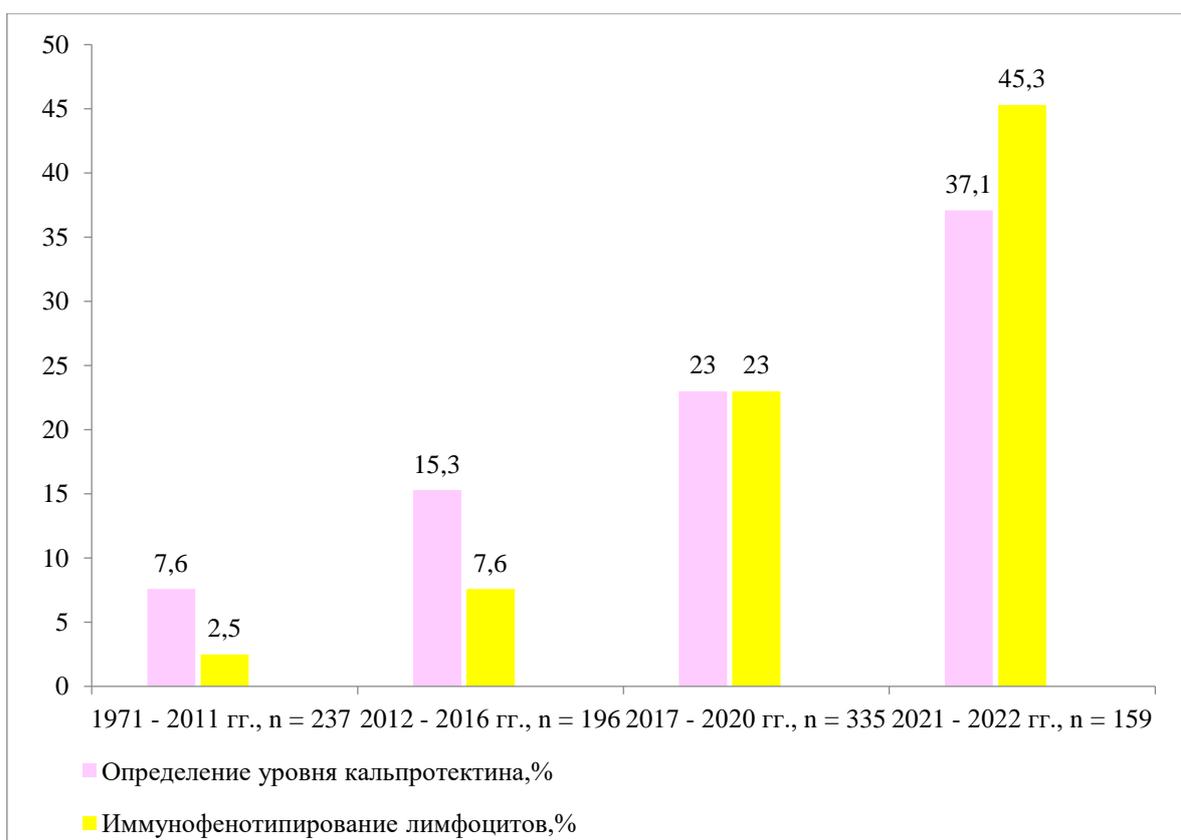


Рисунок 15. Объем лабораторных исследований (исследование уровня кальпротектина в кале и иммунофенотипирование периферической крови), выполненных на диагностическом этапе пациентам, включенным в исследование, %.

Иммунофенотипирование периферической крови

До утверждения Порядка и Стандартов (1971–2011 гг.) иммунофенотипирование периферической крови на этапе установления диагноза с целью выявления субпопуляционного состава лимфоцитов (основных) для исключения иммунодефицитных состояний выполнено у 2,5% (6/237) пациентов, включенных в исследование. После утверждения Порядка и Стандартов (2012-2016 гг.) количество исследований значительно увеличилось и выполнено 7,6% (15/196) пациентов с подозрением на сЮА, $p=0,02$; после утверждения клинических рекомендаций и Приказа №203н (2017-2020 гг.) – 23% (77/335), $p=0,001$; после актуализации клинических рекомендаций (2021 – 2022 гг.) – 45,3% (72/159) пациентов, $p=0,001$ (табл. 22, рис.15).

Инструментальная диагностика

Объем инструментальных и иных исследований, выполненных на диагностическом этапе пациентам, включенных в исследование, представлен в табл. 23.

В части инструментальных методов наиболее часто на диагностическом этапе сЮА проводились эхокардиография – 68,5% (635/927), комплексное ультразвуковое исследование (УЗИ) внутренних органов – 67,9% (629/927) и КТ органов грудной клетки – 62,7% (581/927). Исследование костного мозга выполнено более чем половине (57,4%, 532/927), УЗИ пораженных суставов – менее чем половине (46,6%, 432/927), ЭКГ – 40,3% (374/927) пациентов. Рентгенография/компьютерная томография и МРТ пораженных суставов проведены одной трети (30,9% (286/297); 29,6%, (274/927)); МРТ головного мозга, брюшной полости, забрюшинного пространства – 32,5% (301/927), 30,4% (282/927) и 26,3% (244/927) пациентов, соответственно.

Эзофагогастродуоденоскопия и колоноскопии на этапе диагностики сЮА выполнялись 17,5% (162/927) и 12,6% (117/927) пациентов, соответственно, исследование трепанобиоптата – 3,5% (32/927) (табл. 23).

Таблица 23. Объем инструментальных и иных исследований, выполненных на диагностическом этапе пациентам, включенным в исследование.

№	Перечень исследований	Число пациентов, абс. (%)				
		Всего n=927	Годы			
			1971-2011 n=237	2012-2016 n=196	2017-2020 n=335	2021-2022 n=159
1	Эхокардиография (ЭхоКГ) p-value	635 (68,5) -	87 (36,7) -	121 (61,7) 0,001*	276 (82,4) 0,001*	151 (95) 0,002*
2	Комплексное ультразвуковое исследование (УЗИ) внутренних органов p-value	629 (67,9) -	87 (36,7) -	0,001*	0,001*	0,001*
3	КТ органов грудной полости p-value	581 (62,7) -	72 (30,4) -	100 (51) 0,001*	263 (78,5) 0,001*	146 (91,8) 0,001*
4	Исследование костного мозга p-value	532 (57,4) -	58 (24,5) -	100 (51) 0,001*	242 (72,2) 0,001*	132 (83) 0,01*
5	УЗИ пораженных суставов p-value	432 (46,6%) -	56 (23,6) -	74 (37,8) 0,002*	187 (55,8) 0,001*	114 (71,7) 0,001*
6	Регистрация ЭКГ p-value	374 (40,3) -	44 (18,6) -	76 (38,7) 0,001*	159 (47,5) 0,06	95 (59,7) 0,01*
7	Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга (всего) p-value В том числе с внутривенным контрастированием p-value	301 (32,5) - 201/301 (66,8) -	26 (11) - 5 (19,2) -	32 (16,3) 0,13 13 (40,6) 0,09	147 (43,9) 0,001* 94 (63,9) 0,02*	96(60,4) 0,008* 89 (92,7) 0,001*
8	Магнитно-резонансная томография (МРТ) органов брюшной полости (общее) p-value В том числе с внутривенным контрастированием p-value	282 (30,4) - 193/282 (68,4) -	24 (10,1) - 5 (20,8) -	29 (14,8) 0,18 13 (44,8) 0,09	140 (41,8) 0,001* 94 (67,1) 0,03*	89 (56) 0,005* 81 (91) 0,001*
9	Магнитно-резонансная томография (МРТ) забрюшинного пространства и малого таза (общее) p-value В том числе с внутривенным контрастированием p-value	244 (26,3) - 177/244 (72,5) -	21 (8,9) - 5(23,8) -	24 (12,2) 0,32 13 (54,2) 0,07	120 (35,8) 0,001* 85 (70,8) 0,06	79 (49,7) 0,005* 74 (93,7) 0,001*
10	Магнитно-резонансная томография (МРТ) пораженных суставов p-value	286 (30,9) -	33 (13,9) -	36 (18,4) 0,26	137 (40,9) 0,001*	80 (50,3) 0,06*

Таблица 23. Объем инструментальных и иных исследований, выполненных на диагностическом этапе пациентам, включенным в исследование (продолжение).

№	Перечень исследований	Число пациентов, абс. (%)				
		Всего n=927	Годы			
			1971-2011 n=237	2012-2016 n=196	2017-2020 n=335	2021-2022 n=159
11	Рентгенография/компьютерная томография (КТ) пораженных суставов p-value	274 (29,6) -	33 (13,9) -	58 (29,6) 0,001*	116 (34,6) 0,27	67 (42,1) 0,12*
12	Эзофагогастродуоденоскопия p-value	162 (17,5) -	17 (7,2) -	17 (8,7) 0,7	68 (20,3) 0,001*	60 (37,7) 0,001*
13	Колоноскопия p-value	117 (12,6) -	9 (3,8) -	11 (5,6) 0,5	50 (14,9) 0,002*	47 (29,6) 0,002*
14	Исследование трепанобиоптата p-value	32 (3,5) -	4 (1,7) -	4 (2) 1	12 (3,6) 0,45	12 (7,5) 0,09
Иные диагностические исследования						
1	Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный p-value	466 (50,3) -	51 (21,5) -	89 (45,4) 0,001*	211 (63) 0,001*	115 (72,3) 0,051*
2	Прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога первичный p-value	151 (16,3) -	14 (5,9) -	23 (11,7) 0,05	71 (21,2) 0,008*	43 (27) 0,18

*Примечание: * – достоверные результаты проведенного последовательного попарного сравнения исследуемых периодов (1971–2011 гг. с 2012–2016 гг., 2012–2016 гг. с 2017–2020 гг., 2017–2020 гг. с 2021–2022 гг.), $p < 0,05$*

Эхокардиография (ЭхоКГ)

До утверждения Порядка и Стандартов (1971–2011 гг.) Эхо-КГ с целью оценки состояния сердца на диагностическом этапе сЮА выполнена 36,7% (87/237) пациентов, включенных в исследование. После утверждения Порядка и Стандартов (2012–2016 гг.) доля пациентов, которым на этапе установления диагноза сЮА проведена эхокардиография достоверно увеличилась и составила 61,7% (121/196), $p=0,001$. После утверждения клинических рекомендаций и Приказа №203н (2017–2020 гг.) достоверная динамика сохранялась, ЭхоКГ на этапе диагностики

выполнялась 82,4% (276/335), $p=0,001$; после актуализации клинических рекомендаций (2021–2022 гг.) – 95% (151/159) пациентов, $p=0,002$ (табл. 23, рис.16).

Комплексное ультразвуковое исследование (УЗИ) внутренних органов

До утверждения Порядка и Стандартов (1971–2011 гг.) УЗИ внутренних органов с целью выявления гепато-/спленомегалии, лимфаденопатии, выпота в брюшной полости и в малом тазу на диагностическом этапе сЮА выполнено 36,7% (87/237) пациентов, включенных в исследование. После утверждения Порядка и Стандартов (2012-2016 гг.) частота выполнения комплексного УЗИ внутренних органов на этапе установления диагноза сЮА достоверно повысилась и составила 61,2% (120/196), $p=0,001$; после утверждения клинических рекомендаций и Приказа №203н (2017-2020 гг.) – 80,9% (271/335), $p=0,001$; после актуализации клинических рекомендаций (2021-2022 гг.) УЗИ внутренних органов выполнено уже 95% (151/159) пациентов, $p=0,001$ (табл. 23, рис.16).

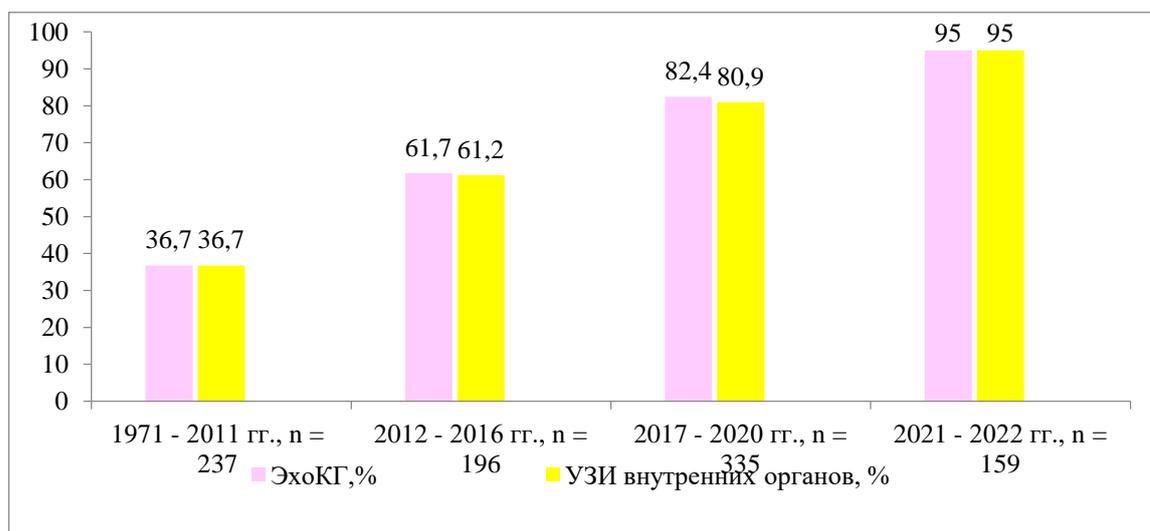


Рисунок 16. Объем инструментальных исследований (ЭхоКГ и УЗИ внутренних органов), выполненных на диагностическом этапе пациентам, включенным в исследование, %.

Компьютерная томография (КТ) органов грудной полости

До утверждения Порядка и Стандартов (1971–2011 гг.) КТ органов грудной клетки на этапе установления диагноза с целью исключения воспалительных изменений в легких, других ревматических болезнях, онкологических/ онкогематологических/ лимфопролиферативных заболеваний, туберкулеза на диагностическом этапе выполнена 30,4% (72/237) пациентов, включенных в исследование. После утверждения Порядка и Стандартов (2012–2016 гг.) – уже 51% (100/196), $p=0,001$; после утверждения клинических рекомендаций и Приказа №203н (2017–2020 гг.) – 78,5% (263/335), $p=0,001$. Значительное увеличение доли детей, которым на диагностическом этапе выполнена КТ органов грудной клетки (91,8%, 146/159; $p=0,001$) зарегистрировано после актуализации клинических рекомендаций (2021–2022 гг.) (табл. 23, рис.17).

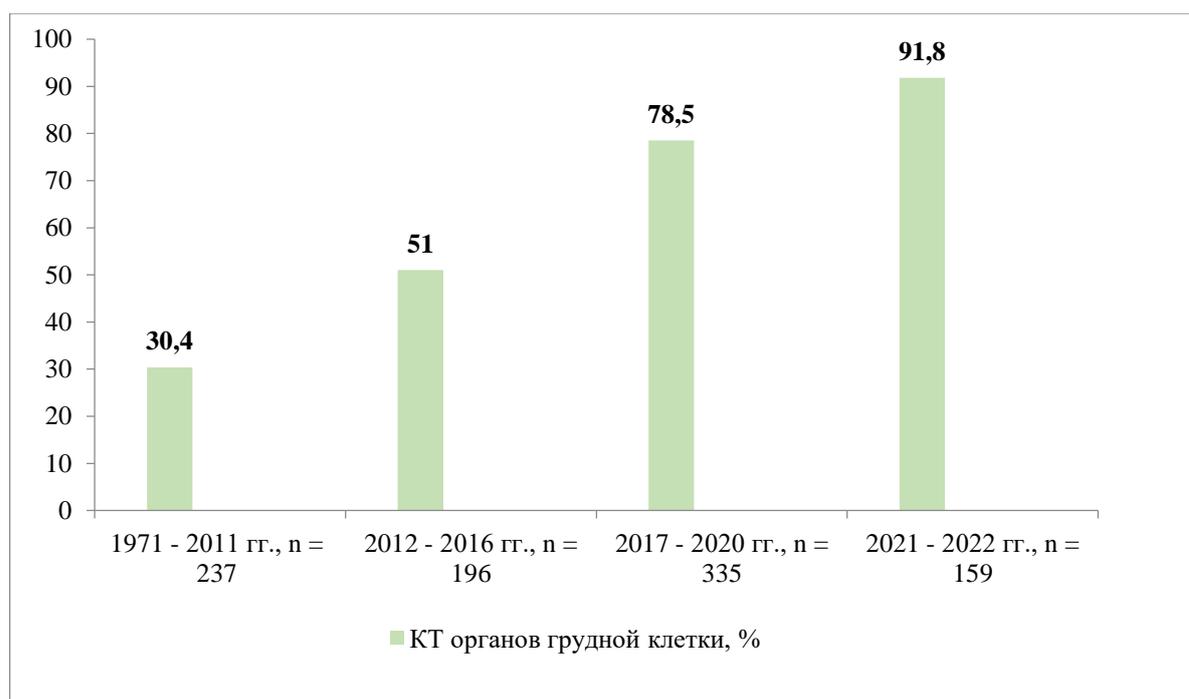


Рисунок 17. Объем инструментальных исследований (КТ органов грудной клетки), выполненных на диагностическом этапе пациентам, включенным в исследование, %.

Исследование костного мозга

До утверждения Порядка и Стандартов (1971–2011 гг.) исследование костного мозга с целью исключения онкологических/

онкогематологических/ лимфопролиферативных заболеваний/ метастатического поражения костного мозга, гемофагоцитарного синдрома на этапе установления диагноза выполнено менее одной четверти (24,5%, 58/237) пациентов, включенных в исследование. После утверждения Порядка и Стандартов (2012–2016 гг.) частота выполнения исследования костного мозга на диагностическом этапе сЮА достоверно увеличилась и составила 51% (100/196), $p=0,001$. После утверждения клинических рекомендаций и Приказа №203н (2017–2020 гг.) исследование костного выполнено уже 72,2% (242/335), $p=0,001$; после актуализации клинических рекомендаций (2021–2022 гг.) – 83% (132/159) пациентов с подозрением на сЮА, $p=0,01$ (табл. 23, рис.18).

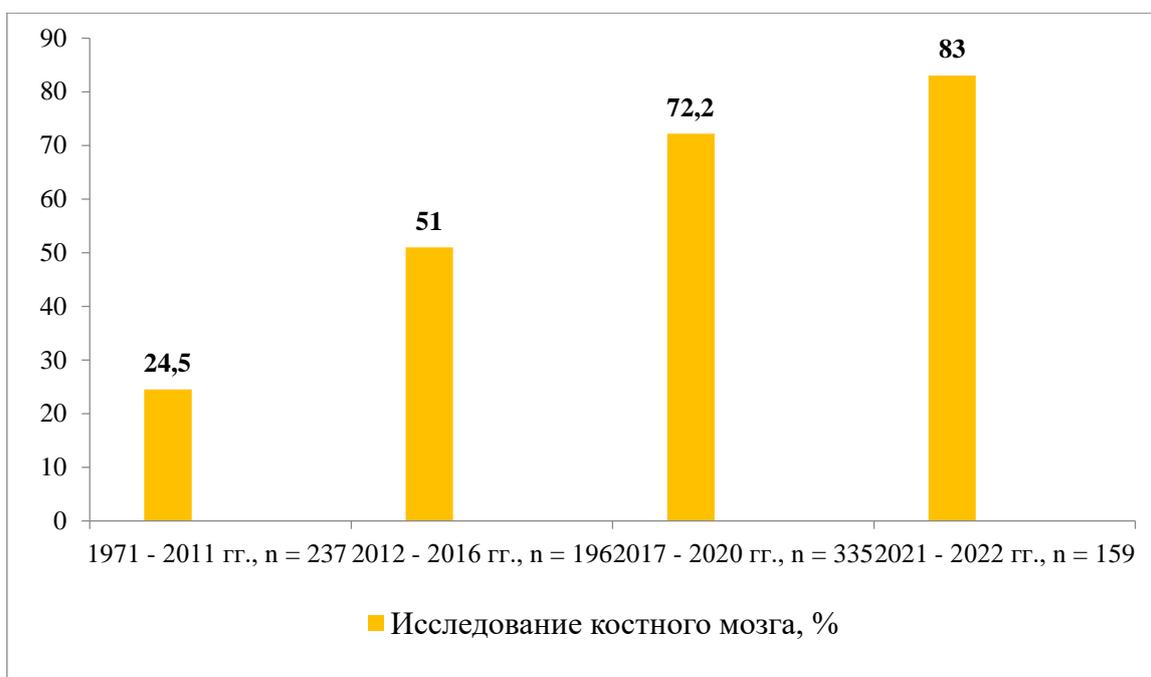


Рисунок 18. Объем инструментальных исследований (исследование костного мозга), выполненных на диагностическом этапе пациентам, включенным в исследование, %.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) пораженных суставов

До утверждения Порядка и Стандартов (1971–2011 гг.) УЗИ суставов с целью оценки выраженности выпота в полость сустава, состояния синовиальной оболочки, хряща на диагностическом этапе выполнено 23,6% (56/237) пациентов, включенных в исследование. После

утверждения Порядка и Стандартов (2012-2016 гг.) доля пациентов, которым выполнено УЗИ пораженных суставов, значительно увеличилась и составила 37,8% (74/196), $p=0,002$; после утверждения клинических рекомендаций и Приказа №203н (2017-2020 гг.) – 55,8% (187/335), $p=0,001$; после актуализации клинических рекомендаций (2021-2022 гг.) – 71,7% (114/159), $p=0,001$ (табл.23, рис.19).



Рисунок 19. Объем инструментальных исследований (УЗИ пораженных суставов), выполненных на диагностическом этапе пациентам, включенным в исследование, %.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза

До утверждения Порядка и Стандартов (1971-2011 гг.) МРТ головного мозга, органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза с целью исключения онкологических/онкогематологических/лимфопролиферативных заболеваний, туберкулеза, абсцессов, которые могут протекать под маской системного артрита на диагностическом этапе выполнено, соответственно, 11% (26/237), 10,1% (24/237) и 8,9% (21/237) пациентов, включенных в исследование. Несмотря на утверждение Порядка и Стандартов (2012–2016 гг.) достоверной

динамики частоты проведения МРТ головного мозга, брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза на этапе установления диагноза ЮА не зарегистрировано, исследования выполнены 16,3% (32/196), $p=0,13$; 14,8% (29/196), $p=0,18$ и 12,2% (24/196), $p=0,32$, пациентов, соответственно. Значимое увеличение частоты проведения МРТ исследований на этапе установления диагноза сЮА зарегистрировано после утверждения клинических рекомендаций и Приказа №203н (2017–2020 гг.): МРТ головного мозга и брюшной полости выполнено 43,9% (147/335) и 41,8% (140/335), $p=0,001$, забрюшинного пространства и малого таза – 35,8% (120/335) пациентов, соответственно, $p=0,001$. После актуализации клинических рекомендаций (2021–2022 гг.) доля МР исследований на диагностическом этапе еще более выросла и составила 60,4% (96/159), $p=0,008$; 56% (89/159), $p=0,005$ и 49,7% (79/159), $p=0,005$, соответственно (табл. 23, рис. 20).

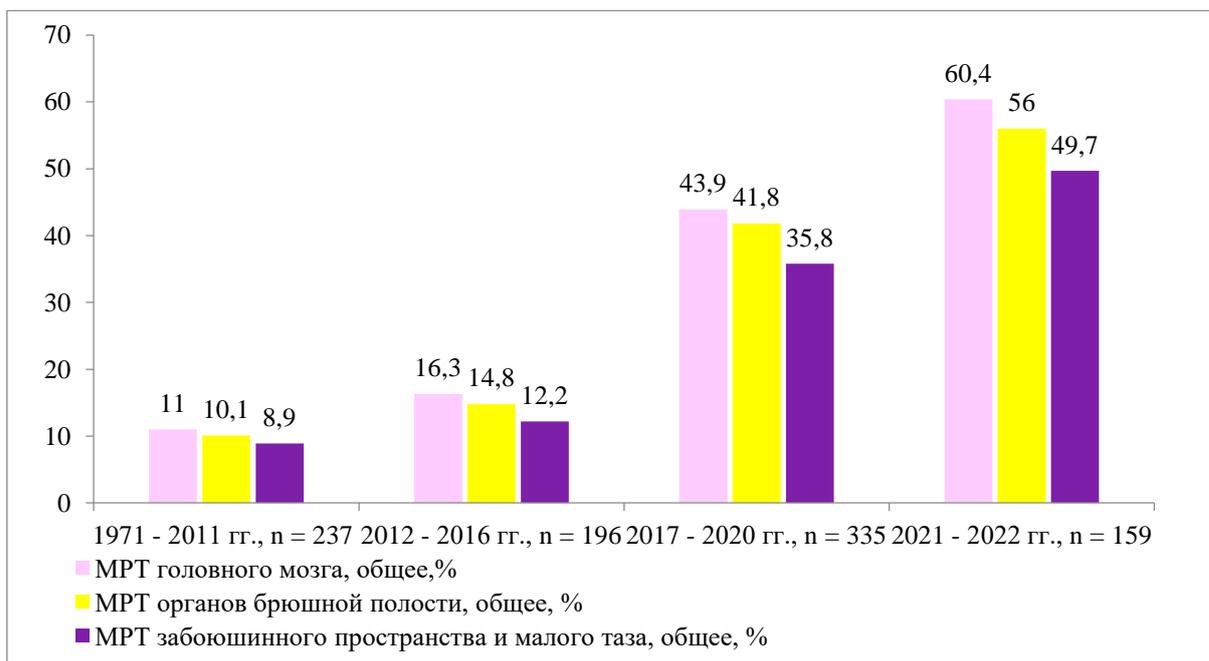


Рисунок 20. Объем инструментальных исследований (МРТ головного мозга, органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза), выполненных на диагностическом этапе пациентам, включенным в исследование, %.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастированием.

До утверждения Порядка и Стандартов (1971–2011 гг.) подавляющее большинство МРТ исследований головного мозга, органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза на этапе диагностики сЮА выполнялись без внутривенного контрастирования: в 80,8% (21/26), 79,2% (19/24), 76,2% (16/21) случаев, соответственно. После утверждения Порядка и Стандартов (2012–2016 гг.) доля МРТ исследований с внутривенным контрастированием выросла, но не достоверно, и составила 40,6% (13/32), 44,8% (13/29), 54,2% (13/24), $p=0,09$, $p=0,09$, $p=0,07$, соответственно. После утверждения клинических рекомендаций и Приказа №203н (2017–2020 гг.) частота выполнения МРТ исследований головного мозга и брюшной полости с внутривенным контрастированием достоверно увеличилась и составила 63,9% (94/147), $p=0,02$ и 67,1% (94/140), соответственно, $p=0,03$; частота выполнения МРТ забрюшинного пространства и малого таза увеличилась, но не значимо, и составила 70,8% (85/120), $p=0,06$. После актуализации клинических рекомендаций (2021–2022 гг.) частота МРТ исследований головного мозга, брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза на диагностическом этапе сЮА, выполненных с применением внутривенного контрастирования, составила уже 92,7% (89/96), $p=0,001$; 91% (81/89), $p=0,004$; 93,7% (74/79), $p=0,009$, соответственно (табл. 23, рис.21).



Рисунок 21. Объем инструментальных исследований (МРТ с контрастированием), выполненных на диагностическом этапе пациентам, включенным в исследование, %.

Регистрация ЭКГ

До утверждения Порядка и Стандартов (1971–2011 гг.) регистрация ЭКГ на этапе установления диагноза с целью оценки состояния функции сердца выполнена 18,6% (44/237) пациентов, включенных в исследование. После утверждения Порядка и Стандартов (2012-2016 гг.) доля пациентов с подозрением на сЮА, которым регистрировалась ЭКГ, значительно увеличилась и составила 38,7% (76/196), $p=0,001$; после утверждения клинических рекомендаций и Приказа №203н (2017-2020 гг.) достоверной динамики не отмечалось, электрокардиографическое исследование проведено 47,5% (159/335) пациентов, $p=0,06$; после актуализации клинических рекомендаций (2021-2022 гг.) частота регистрации ЭКГ на диагностическом этапе сЮА достоверно повысилась и составила 59,7% (95/159), $p=0,01$ (табл. 23, рис.22).

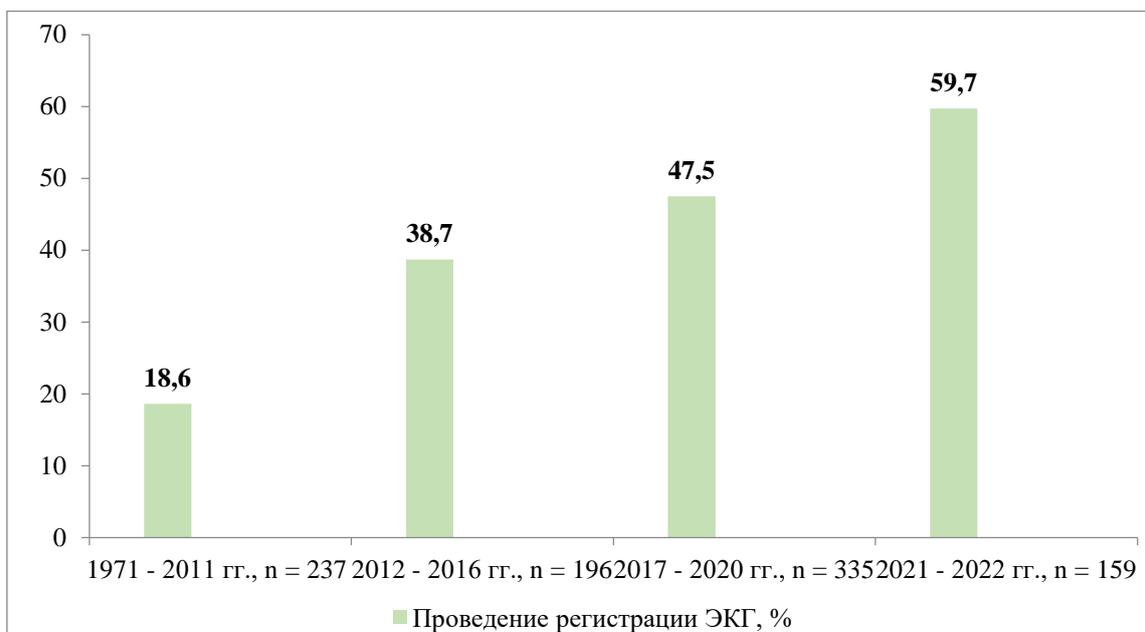


Рисунок 22. Объем инструментальных исследований (регистрация ЭКГ), выполненных на диагностическом этапе пациентам, включенным в исследование, %.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) пораженных суставов

До утверждения Порядка и Стандартов (1971–2011 гг.) МРТ суставов на этапе установления диагноза с целью исключения травматического повреждения сухожильно-связочного аппарата, менисков, опухолей, для выявления роста паннуса, патологических изменений синовиальной оболочки и хряща выполнено 13,9% (33/196) пациентов, включенных в исследование. После утверждения Порядка и Стандартов (2012-2016 гг.) частота выполнения МРТ суставов у пациентов с подозрением на сЮА достоверно не изменилась и составила 18,4% (36/196), $p=0,26$, но значительно повысилась до 40,9% (137/335), $p=0,001$ после утверждения клинических рекомендаций и Приказа №203н (2017-2020 гг.) и до 50,3% (80/159), $p=0,06$ – после актуализации клинических рекомендаций (2021-2022 гг.) (табл.23, рис.23).

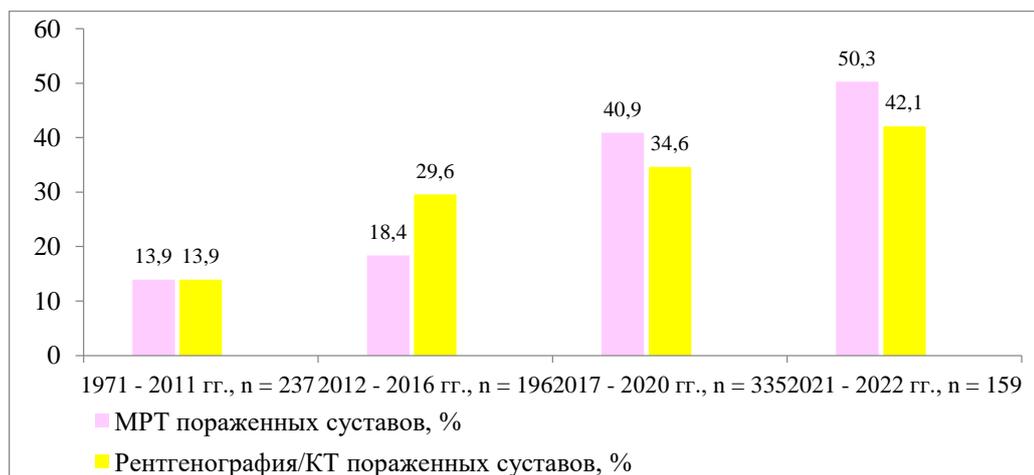


Рисунок 23. Объем инструментальных исследований (магнитно-резонансная томография (МРТ) и рентгенография/компьютерная томография (КТ) пораженных суставов), выполненных на диагностическом этапе пациентам, включенным в исследование, %.

Рентгенография/компьютерная томография (КТ) пораженных суставов

До утверждения Порядка и Стандартов (1971–2011 гг.) рентгенография/(КТ) пораженных суставов на этапе установления диагноза с целью выявления/исключения деструктивных изменений костной ткани суставов, типичных и нетипичных для сЮА выполнены 13,9% (33/196) пациентов, включенных в исследование. После утверждения Порядка и Стандартов (2012–2016 гг.) доля пациентов с подозрением на сЮА, которым выполнены рентгенография/КТ суставов значительно увеличилась и составила 29,6% (58/196), $p=0,001$. После утверждения клинических рекомендаций и Приказа №203н (2017–2020 гг.) и актуализации клинических рекомендаций (2021–2022 гг.) частота выполнения рентгенографии/КТ суставов значительно не изменилась и составила 34,6% (116/335), $p=0,27$ и 42,1% (67/159), $p=0,12$, соответственно (табл.23, рис.23).

Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), колоноскопия

До утверждения Порядка и Стандартов (1971–2011 гг.) ЭГДС и колоноскопия на этапе установления диагноза с целью исключения патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта и

воспалительных заболеваний кишечника (далее – ВЗК), которые могут протекать с клинической картиной, идентичной системному артриту, выполнены, соответственно, 7,2% (17/237) и 3,8% (9/237) пациентов, включенных в исследование.

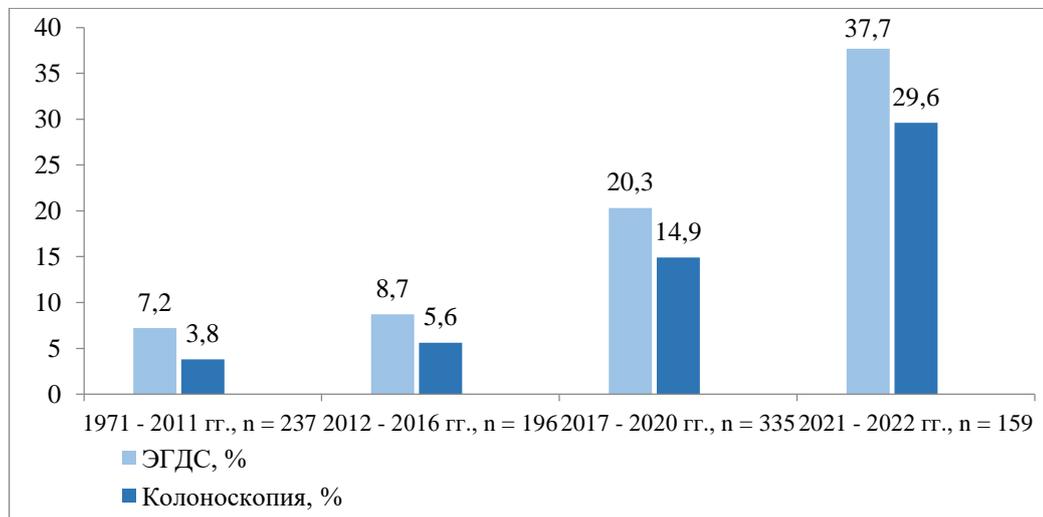


Рисунок 24. Объем инструментальных исследований (эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия), выполненных на диагностическом этапе пациентам, включенным в исследование, %.

После утверждения Порядка и Стандартов (2012–2016 гг.) существенной динамики в частоте проведения эндоскопических исследований пациентам с подозрением на сЮА не отмечалось: ЭГДС и колоноскопия выполнены 8,7% (17/196) и 5,6% (11/196) пациентов, соответственно, $p=0,7$, $p=0,5$. После утверждения клинических рекомендаций и Приказа №203н (2017–2020 гг.) частота эндоскопических исследований достоверно увеличилась и составила, соответственно, 20,3% (68/335) и 14,9% (50/335), $p=0,001$ и $0,002$. После актуализации клинических рекомендаций (2021–2022 гг.) эндоскопические исследования на диагностическом этапе сЮА выполнялись одной трети больных детей: ЭГДС – 37,7% (60/159), $p=0,001$; колоноскопия – 29,6% (47/159), $p=0,002$ (табл. 23, рис. 24).

Иные диагностические исследования

Объем иных исследований, выполненных на диагностическом этапе, пациентам, включенным в исследование, представлен в табл. 26.

Консультация офтальмолога на диагностическом этапе сЮА выполнена половине пациентов – 50,3% (466/927), консультация врача-оториноларинголога – 16,3% (151/927).

Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный

До утверждения Порядка и Стандартов (1971–2011 гг.) прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный (далее – консультация офтальмолога) на этапе установления диагноза с целью выявления поражения органа зрения выполнен 21,5% (51/237) пациентов, включенных в исследование. После утверждения Порядка и Стандартов (2012–2016 гг.) частота выполнения консультаций офтальмолога значительно увеличилась и составила 45,4% (89/196), $p=0,001$. После утверждения клинических рекомендаций и Приказа №203н (2017–2020 гг.) доля пациентов, осмотренных офтальмологом на этапе установления диагноза сЮА, увеличилась почти в полтора раза и составила 63% (211/335), $p=0,001$. После актуализации клинических рекомендаций (2021–2022 гг.) на этапе диагностики сЮА офтальмологом осмотрены 72,3% (115/159) пациентов, $p=0,051$ (табл. 23, рис. 25).

Прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога первичный

До утверждения Порядка и Стандартов (1971–2011 гг.) прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога первичный (далее – консультация оториноларинголога) на этапе установления диагноза с целью исключения/выявления очагов хронической инфекции ЛОР органов выполнен 5,9% (14/237) пациентов, включенных в исследование. После утверждения Порядка и Стандартов (2012–2016 гг.) частота консультаций оториноларинголога увеличилась и составила 11,7% (23/196), $p=0,05$. После утверждения клинических рекомендаций и Приказа №203н (2017–2020 гг.) оториноларингологом осмотрены 21,2% (71/335), $p=0,008$; после актуализации клинических рекомендаций (2021–2022 гг.) – 27% (43/159) пациентов, $p=0,18$ (табл. 23, рис.25).



Рисунок 25. Объем иных исследований (прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога и врача-оториноларинголога первичный), выполненных на диагностическом этапе пациентам, включенным в исследование, %.

3.7. Количество диагностических исследований, выполненных на этапе ранней диагностики в расчете на 1 пациента.

Количество лабораторных, инструментальных и иных исследований, выполненных на этапе ранней диагностики в расчете на 1 пациента представлено на рис. 26.

Лабораторные исследования

До утверждения Порядка и Стандартов (1971–2011 гг.) медиана числа лабораторных исследований на одного пациента, выполненных на этапе установления диагноза сЮА, составила 4 (IQR:3;6), [Min;Max:1;18] (рис.26). После утверждения Порядка и Стандартов (2012–2016 гг.) число исследований на одного пациента достоверно увеличилось и составило 6 (IQR:4;11), [Min;Max:1;19], $p = 0,001$. После утверждения клинических рекомендаций и Приказа №203н (2017-2020 гг.) и актуализации клинических рекомендаций (2021-2022 гг.) достоверная положительная динамика нарастала, и число лабораторных исследований на одного пациента, выполненных на этапе установления диагноза сЮА, составило 10 (IQR:6;14), [Min;Max:0;19], $p = 0,001$ и 12 (IQR:9,5;16), [Min;Max:3;18], $p = 0,001$, соответственно (рис. 26).

Инструментальные исследования

До утверждения Порядка и Стандартов (1971–2011 гг.) медиана числа инструментальных исследований на одного пациента, выполненных на этапе установления диагноза сЮА, составила 1 (IQR:0;4), [Min;Max:0;13] (рис.26). После утверждения Порядка и Стандартов (2012–2016 гг.) число исследований на одного пациента достоверно увеличилось и составило 4 (IQR:1;6), [Min;Max:0;15], $p = 0,001$. После утверждения клинических рекомендаций, Приказа №203н (2017-2020 гг.) и актуализации клинических рекомендаций (2021-2022 гг.) достоверная положительная динамика нарастала, и число инструментальных исследований на одного пациента, выполненных на этапе установления диагноза сЮА, составило 7 (IQR:4;10), [Min;Max:0;15], $p=0,001$ и 9 (IQR:6;11), [Min;Max:1;15], $p = 0,001$, соответственно (рис. 26).

Иные диагностические исследования

До утверждения Порядка и Стандартов (1971–2011 гг.) медиана числа иных исследований на одного пациента, выполненных на этапе установления диагноза сЮА, составила 0 (IQR:0;0), [Min;Max:0;2]. После утверждения Порядка и Стандартов (2012–2016 гг.) число исследований на одного пациента достоверно увеличилось и составило 0 (IQR:0;1), [Min;Max:0;2], $p = 0,001$. После утверждения клинических рекомендаций, Приказа №203н (2017-2020 гг.) и актуализации клинических рекомендаций (2021-2022 гг.) достоверная положительная динамика нарастала, и число иных исследований на одного пациента, выполненных на этапе установления диагноза сЮА, составило 1 (IQR:0;1), [Min;Max:0;2], $p = 0,001$) и 1 (IQR:0;2), [Min;Max:0;2], $p = 0,003$, соответственно (рис.26).

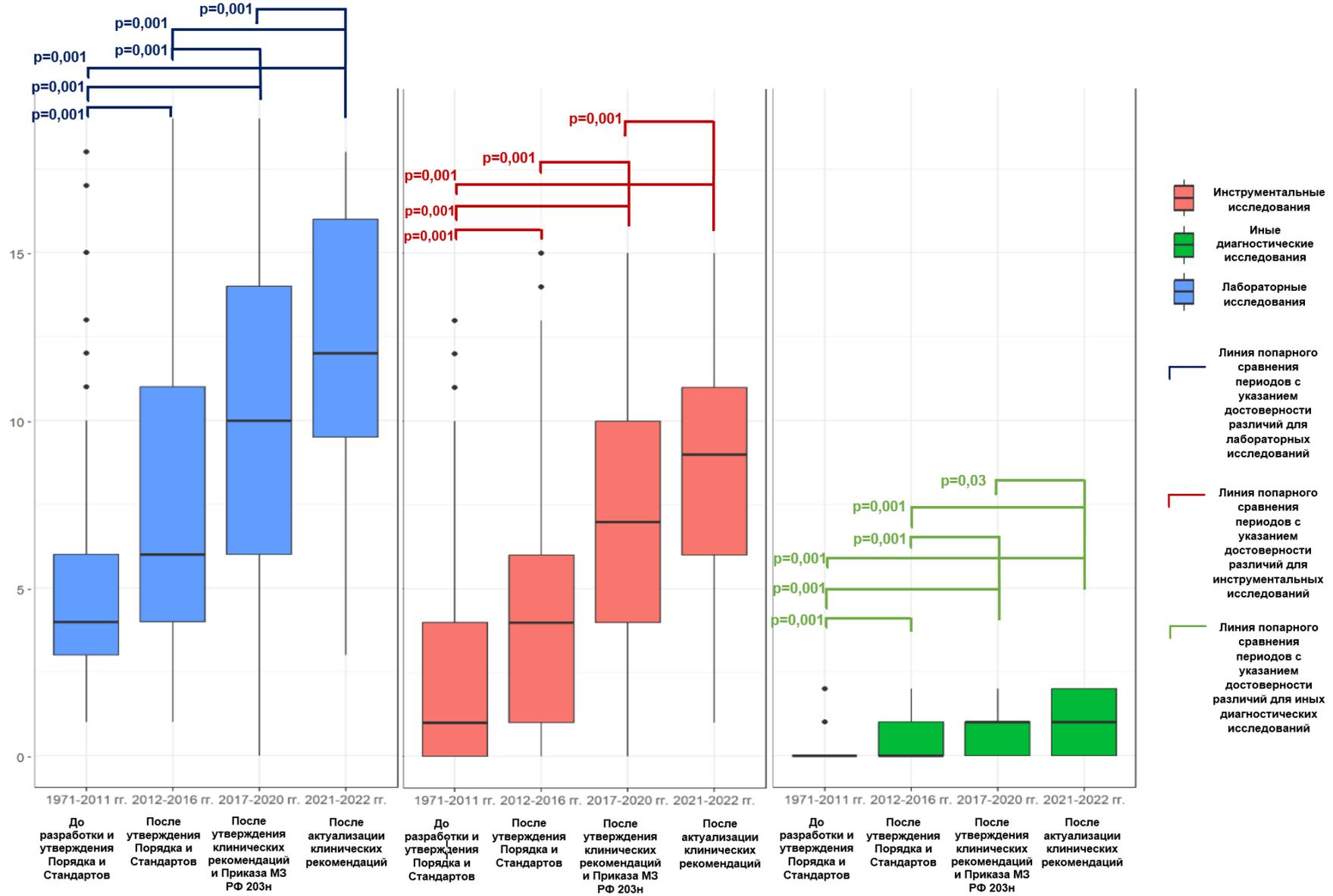


Рисунок 26. Динамика количества диагностических исследований на этапе ранней диагностики в расчете на 1 пациента, абс (%), n=927

3.8. Сравнительная оценка соответствия клиническим рекомендациям объема обследования, выполненного в Федеральных округах Российской Федерации на этапе первичной диагностики юношеского артрита с системным началом.

На этом этапе исследования поставлены следующие задачи:

1. Провести анализ частоты выполнения на этапе первичной диагностики сЮА лабораторных, инструментальных и иных исследований, включенных в клинические рекомендации, в зависимости от Федерального округа Российской Федерации (далее – ФО).
2. Изучить зависимость объема и номенклатуры указанных исследований от вступления в силу нормативных документов, регламентирующих оказание медицинской помощи детям с ревматическими заболеваниями (Порядков, Стандартов), и клинических рекомендаций в зависимости от ФО.

3.8.1. Объем диагностических исследований, выполненных на этапе первичной диагностики сЮА в Федеральных округах Российской Федерации.

Лабораторные исследования

Объем лабораторных исследований на этапе первичной диагностики сЮА, выполненных пациентам, включенным в исследование, представлен в табл. 24.

До утверждения Порядка и Стандартов (1971-2011 гг.) на этапе ранней диагностики сЮА в ЦФО и УФО выполнен наибольший объем лабораторных исследований, который, соответственно, составил 31,7% и 31,1% от должного и достоверно превышал среднероссийский (24,2% от должного), ($p=0,001$; $p=0,004$); в СЗФО, ДФО и СКФО выполнен наименьший объем лабораторных исследований, который составил,

соответственно, 6%, 15%, 16,4% от должного, и был достоверно меньше среднероссийского (24,2% от должного; $p=0,001$, $p=0,03$, $p=0,001$) (табл. 24). После утверждения Порядка и Стандартов (2012–2016 гг.) объем лабораторных исследований, выполненных на этапе ранней диагностики сЮА, достоверно увеличился во всех ФО, составил ~ 40% от должного и статистически значимо не отличался от среднероссийского показателя (табл. 24). После утверждения клинических рекомендаций и Приказа №203н (2017–2020 гг.) положительная динамика нарастала; объем лабораторных исследований, проведенных детям с подозрением на сЮА, достоверно увеличился во всех ФО (за исключением ЦФО) и составил от 50% до 70% от должного. Наибольший объем исследований – 65,3%, 70%, 66,7% от должного выполнен в ПФО, УФО и ДФО, соответственно, и статистически значимо превышал общероссийский (56,3% от должного; $p=0,01$, $p=0,000$, $p=0,005$, соответственно); наименьший – 48,2% и 50,2% от должного – в ЦФО и СибФО, соответственно, и не достиг общероссийского (56,3% от должного) (табл. 24). После актуализации клинических рекомендаций (2021–2022 гг.) положительная динамика сохранялась, объем выполненных лабораторных исследований достоверно увеличился во всех ФО Российской Федерации за исключением СЗФО. Наибольший объем исследований – 80,2%, 82,9%, 90,5% от должного по-прежнему выполнен в ПФО, УФО, ДФО и достоверно превышал среднероссийский (73,5% от должного; $p=0,002$; $p=0,000$; $p=0,000$, соответственно); наименьший – 67,6%, 59,3%, 66,7% и 65,6% от должного – в ЦФО, СЗФО, СибФО и СКФО, соответственно, и был достоверно меньше среднероссийского (73,5% от должного) в трех из указанных округов (ЦФО, $p=0,002$; СЗФО, $p=0,001$; СибФО, $p=0,04$), (табл. 24).

Суммарный анализ полученных данных показал, что вступление в силу нормативной базы, регламентирующей оказание медицинской помощи детям с ревматическими заболеваниями, обеспечило достоверное

повышение объема лабораторных исследований, выполненных на этапе первичной диагностики сЮА, во всех Федеральных округах Российской Федерации. При этом на протяжении всего анализируемого периода сохранялась разница в объеме проведенных исследований между округами. Несмотря на то, что ни в одном ФО объем лабораторных исследований не достиг должного уровня, в ПФО, УФО и ДФО, он достоверно превышал среднероссийский ($p=0,03$; $p=0,001$; $p=0,001$); в СЗФО, СибФО и СКФО – был достоверно меньше ($p=0,001$; $p=0,001$; $p=0,04$).

Инструментальные исследования

До утверждения Порядка и Стандартов (1971-2011 гг.) в ЦФО и ЮФО на этапе ранней диагностики сЮА выполнен наибольший объем инструментальных исследований, который составил 34,8 и 24,4% от должного и достоверно превышал среднероссийский (18,4% от должного; $p=0,001$, $p=0,02$, соответственно); в СЗФО, ДФО, СКФО выполнен наименьший объем инструментальных исследований, который составил 10,8%, 4,4% и 13,2% и был достоверно меньше среднероссийского (18,4% от должного; $p=0,001$) (табл. 24). После утверждения Порядка и Стандартов (2012–2016 гг.) объем инструментальных исследований, выполненных на этапе ранней диагностики сЮА, достоверно увеличился во всех ФО, кроме СибФО и СКФО. Наибольший объем инструментальных исследований выполнен в ЦФО и СЗФО, который составил, соответственно, 37,7% и 39% от должного и статистически значимо превышал среднероссийский (31,3% от должного; $p=0,002$, $p=0,04$, соответственно); наименьший объем инструментальных исследований выполнен в СКФО, составил 18,5% от должного и был достоверно меньше среднероссийского (31,3% от должного; $p=0,000$) (табл. 24). После утверждения клинических рекомендаций и Приказа №203н (2017-2020 гг.) объем инструментальных исследований, выполненных на этапе ранней

диагностики сЮА, достоверно увеличился во всех ФО, однако в СЗФО, СибФО, СКФО по-прежнему был достоверно меньше среднероссийского (59% от должного) и составил, соответственно, 47%, 42,4% и 44,9%; $p=0,04$, $p=0,002$, $p=0,04$ (табл. 24).

После актуализации клинических рекомендаций (2021–2022 гг.) объем выполненных инструментальных исследований в ЦФО, ПФО, ДФО ($p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,000$) достоверно увеличился, в остальных ФО значимой динамики не зарегистрировано. В ДФО и ПФО выполнен наибольший объем инструментальных исследований, который составил, соответственно, 83,5% и 69,8% от должного и достоверно ($p=0,000$ $p=0,006$) превышал среднероссийский (63,2% от должного); в СЗФО, СибФО и СКФО выполнен наименьший объем инструментальных исследований, который составил, соответственно, 44,4%, 51,9% и 52,8% от должного и был достоверно меньше ($p=0,000$, $p=0,006$, $p=0,005$) среднероссийского (63,2% от должного) (табл. 24).

Суммарный анализ полученных данных показал, что вступление в силу нормативной базы, регламентирующей оказание медицинской помощи детям с ревматическими заболеваниями, обеспечило достоверное повышение объема инструментальных исследований, выполненных на этапе первичной диагностики сЮА, во всех Федеральных округах Российской Федерации. При этом на протяжении всего анализируемого периода сохранялась разница в объеме проведенных исследований между округами. Несмотря на то, что ни в одном ФО объем инструментальных исследований не достиг должного уровня, в ЦФО и УФО он достоверно превышал среднероссийский ($p=0,001$; $p=0,001$), в СКФО был достоверно меньше ($p=0,03$).

Таблица 24. Объем диагностических исследований, выполненных на этапе первичной диагностики сЮА, пациентам, включенных в исследование, в Федеральных округах Российской Федерации.

Период		Число диагностических исследований, выполненных пациентам абс. (%) / «Должное» * число исследований абс. (%)																	
		РФ		ЦФО		СЗФО		ЮФО		ПФО		УФО		СибФО		ДФО		СКФО	
Лабораторные исследования																			
1971–2011 гг.		1036/4266 (24,2)		268/846 (31,7)		84/540 (15,6)		109/414 (26,3)		245/1080 (22,7)		112/360 (31,1)		146/576 (25,3)		19/126 (15)		53/324 (16,4)	
p-value ¹	p-value ²	-	-	0,001[#]	-	0,001*	-	0,15	-	0,3	-	0,004[#]	-	0,6	-	0,03[#]	-	0,001[#]	-
2012–2016 гг.		1445/3528 (41)		410/882 (43,9)		161/378 (42,6)		162/414 (39,1)		311/810 (38,4)		137/306 (44,8)		123/342 (36)		44/126 (34,9)		97/270 (35,9)	
p-value ¹	p-value ²	-	-	0,06	0,001*	0,57	0,000*	0,5	0,001*	0,19	0,000*	0,2	0,000*	0,08	0,001*	0,26	0,001*	0,11	0,001*
2017–2020 гг.		3396/6030 (56,3)		738/1530 (48,2)		320/594 (53,9)		387/684 (56,7)		729/1116 (65,3)		340/486 (70)		316/630 (50,2)		216/324 (66,7)		350/666 (52,6)	
p-value ¹	p-value ²	-	-	0,001[#]	0,43	0,27	0,001*	0,92	0,001*	0,01[#]	0,000*	0,000[#]	0,000*	0,03[#]	0,001*	0,005[#]	0,000*	0,06	0,001*
2021–2022 гг.		2103/2862 (73,5)		487/720 (67,6)		96/162 (59,3)		164/234 (70)		563/702 (80,2)		358/432 (82,9)		144/216 (66,7)		114/126 (90,5)		177/270 (65,6)	
p-value ¹	p-value ²	-	-	0,002[#]	0,000*	0,001[#]	0,25	0,29	0,001*	0,002[#]	0,001*	0,000[#]	0,001*	0,04[#]	0,001*	0,000[#]	0,000*	0,06[#]	0,003*
Всего		7980/16686 (47,8)		1903/ 3978 (47,8)		661/1674 (39,5)		822/1746 (47)		1848/3708 (49,8)		947/1584 (59,8)		729/1764 (41,3)		393/702 (56)		677/1530 (44,2)	
p-value ¹	p-value ²	-	-	1	-	0,001[#]	-	0,56	-	0,03[#]	-	0,001[#]	-	0,001[#]	-	0,001[#]	-	0,04[#]	-
Инструментальные исследования																			
1971–2011 гг.		567/3081 (18,4)		180/611 (34,8)		42/390 (10,8)		73/299 (24,4)		122/780 (15,6)		36/260 (13,8)		79/416 (19)		4/91 (4,4)		31/234 (13,2)	
p-value ¹	p-value ²	-	-	0,001[#]	-	0,001*	-	0,02[#]	-	0,05	-	0,06	-	0,93	-	0,001[#]	-	0,04[#]	-
2012–2016 гг.		798/2548 (31,3)		240/637 (37,7)		90/273 (39)		98/299 (32,8)		176/585 (30)		75/221 (33,9)		63/247 (25,5)		20/91 (22)		36/195 (18,5)	
p-value ¹	p-value ²	-	-	0,002[#]	0,002*	0,04[#]	0,000*	0,66	0,03*	0,58	0,000*	0,47	0,000*	0,07	0,06	0,07	0,001*	0,000[#]	0,17
2017–2020 гг.		2176/4355 (59)		548/1105 (58,6)		202/429 (47)		248/494 (50,2)		437/806 (54,2)		213/351 (60,7)		193/455 (42,4)		119/234 (50,9)		216/481 (44,9)	
p-value ¹	p-value ²	-	-	0,85	0,001*	0,04[#]	0,002*	0,96	0,001*	0,06	0,000*	0,9	0,000*	0,002[#]	0,001*	0,84	0,000*	0,04[#]	0,000*

Таблица 24. Объем диагностических исследований, выполненных на этапе первичной диагностики сЮА, пациентам, включенных в исследование, в Федеральных округах Российской Федерации (продолжение).

Период		РФ		ЦФО		СЗФО		ЮФО		ПФО		УФО		СибФО		ДФО		СКФО	
2021–2022 гг.		1307/2067 (63,2)		347/520 (66,7)		52/117 (44,4)		97/169 (57,4)		354/507 (69,8)		197/312 (63,1)		81/156 (51,9)		76/91 (83,5)		103/195 (52,8)	
p-value ¹	p-value ²	-	-	0,16	0,001*	0,000[#]	0,6	0,15	0,12	0,006[#]	0,001*	0,03[#]	0,56	0,006[#]	0,05	0,000[#]	0,000*	0,005[#]	0,07
Всего		4848/12051 (40,2)		1315/2873 (54)		386/1209 (31,9)		516/1261 (40,9)		1089/2678 (40,6)		521/1144 (45,5)		416/1274 (32,7)		219/507 (43,2)		386/1105 (34,9)	
p-value ¹	p-value ²	-	-	0,001[#]	-	0,001[#]	-	0,98	-	0,69	-	0,001[#]	-	0,04 [#]	-	0,19	-	0,03[#]	-
Иные диагностические исследования																			
		РФ		ЦФО		СЗФО		ЮФО		ПФО		УФО		СибФО		ДФО		СКФО	
1971–2011 гг.		65/474 (13,7)		23/94 (24,5)		2/60 (3,3)		9/46 (19,6)		14/120 (11,7)		2/40 (5)		9/64 (14)		0/14 (0)		6/36 (16,7)	
p-value ¹	p-value ²	-	-	0,01[#]	-	0,04[#]	-	0,38 [#]	-	0,65	-	0,18	-	1	-	0,27	-	0,8	-
2012–2016 гг.		112/392 (28,6)		37/98 (37,8)		16/42 (38)		11/46 (23,9)		23/90 (25,6)		10/34 (29,4)		8/38 (21)		3/14 (21,4)		4/30 (13,3)	
p-value ¹	p-value ²	-	-	0,09	0,07	0,26	0,000*	0,6	0,88	0,58	0,02*	01	0,01*	0,42	0,52	0,76	0,22	0,04[#]	0,97
2017–2020 гг.		282/670 (42)		59/170 (34,7)		23/66 (34,8)		33/76 (43,4)		60/124 (48,4)		26/54 (48,1)		29/70 (41,4)		22/36 (61,1)		30/74 (40,5)	
p-value ¹	p-value ²	-	-	0,09	0,7	0,3	0,89	0,92	0,03*	0,22	0,001*	0,46	0,12	1	0,04*	0,04[#]	0,03*	0,89	0,014*
2021–2022 гг.		158/318 (49,7)		41/80 (51,3)		5/18 (27,8)		11/26 (42,3)		45/78 (57,7)		27/48 (56,3)		11/24 (45,8)		9/14 (64,3)		9/30 (30)	
p-value ¹	p-value ²	-	-	0,9	0,02*	0,11	0,77	0,52	1	0,6	0,25	0,48	0,53	0,87	0,89	0,04[#]	1	0,06	0,43
Всего		617/1854 (33,3)		160/442 (36,2)		46/186 (24,7)		64/194 (33)		142/412 (34,5)		65/176 (36,9)		57/196 (29)		34/78 (43,6)		49/170 (28,8)	
p-value ¹	p-value ²	-	-	0,26	-	0,02[#]	-	0,99	-	0,68	-	0,34	-	0,26	-	0,07	-	0,27	-

Примечание: * – под «Должным» числом исследований подразумевается число диагностических исследований, которые, в соответствии с клиническими рекомендациями, обязательно должны быть выполнены всем пациентам на этапе установления диагноза юношеский артрит с системным началом, умноженное на число пациентов в РФ/каждом федеральном округе в зависимости от периода установления диагноза
p-value¹ – оценка достоверности различий данных Российской Федерации и Федеральных округов в рамках 1 периода
p-value² – динамика изменений в Федеральном округе в рамках изучаемых периодов в виде последовательного попарного сравнения по вертикали (1971-2011 гг. с 2012-2016 гг., 2012-2016 гг. с 2017-2020гг., 2017-2020 гг. с 2021-2022 гг.)

* – достоверные результаты проведенного последовательного попарного сравнения исследуемых периодов по вертикали (1971–2011 гг. с 2012–2016 гг., 2012-2016 гг. с 2017-2020гг., 2017-2020 гг. с 2021-2022 гг.), различия достоверны при $p < 0,05$

Иные исследования

До утверждения Порядка и Стандартов (1971-2011 гг.) в ЦФО, ЮФО и СКФО на этапе ранней диагностики сЮА выполнен наибольший объем иных исследований (прием, консультация врача специалиста), который составил, соответственно, 24,5%, 19,6% и 16,7% от должного и в ЦФО статистически значимо ($p=0,01$) превышал среднероссийский (13,7% от должного), в ЮФО и СКФО – статистически не значимо ($p=0,38$; $p=0,8$, соответственно) (табл. 24). В ДФО, УФО и СЗФО выполнен наименьший объем иных исследований, который составил, соответственно, 0%, 5%, 3,3% от должного; в СЗФО был статистически достоверно меньше ($p=0,04$) среднероссийского (13,7% от должного); в ДФО и УФО – статистически не достоверно ($p=0,27$; $p=0,18$) (табл. 24).

После утверждения Порядка и Стандартов (2012–2016 гг.) объем иных исследований, выполненных на этапе ранней диагностики сЮА увеличился во всех ФО: в СЗФО, ПФО, УФО – статистически значимо ($p=0,000$; $p=0,02$; $p=0,01$), в остальных ФО – статистически не значимо. В ЦФО и СЗФО выполнен наибольший объем иных исследований, который составил, соответственно, 37,8% и 38% от должного и превышал среднероссийский (28,6% от должного), но статистически не значимо ($p=0,09$; $p=0,26$); в СКФО выполнен наименьший объем иных исследований, который составил 13,3% от должного и был достоверно меньше ($p=0,04$) среднероссийского (28,6% от должного) (табл. 24). После утверждения клинических рекомендаций и Приказа №203н (2017–2020 гг.) объем иных исследований, выполненных на этапе ранней диагностики сЮА в ЮФО, ПФО, СибФО, ДФО и СКФО, статистически достоверно увеличился, в остальных ФО – статистически не значимо. В ДФО выполнен наибольший объем иных исследований, который составил 61,1% от должного и статистически значимо ($p=0,04$) превышал

среднероссийский (42% от должного). Показатели остальных ФО достоверно от среднероссийского не отличались (табл. 24).

После актуализации клинических рекомендаций (2021–2022 гг.) положительная динамика нарастала, объем выполненных иных исследований на этапе диагностики сЮА в ЦФО увеличился статистически значимо (51,3% от должного, $p=0,02$), в ПФО, УФО, СибФО, ДФО – статистически не значимо. В остальных ФО динамика не зарегистрирована. В ДФО выполнен наибольший объем иных исследований, который составил 64,3% от должного и достоверно превышал ($p=0,04$) среднероссийский показатель (49,7% от должного) (табл. 24).

Суммарный анализ полученных данных показал, что вступление в силу нормативной базы, регламентирующей оказание медицинской помощи детям с ревматическими заболеваниями, обеспечило достоверное повышение объема иных исследований, выполненных на этапе первичной диагностики сЮА, во всех Федеральных округах Российской Федерации. При этом на протяжении всего анализируемого периода между округами РФ сохранялась разница в объеме исследований, проведенных на этапе первичной диагностики сЮА. Несмотря на то, что число иных исследований достоверно повысилось во всех Федеральных округах Российской Федерации, их объем не достиг должного уровня, а в СЗФО был значимо меньше среднероссийского показателя ($p=0,04$).

3.8.2. Число диагностических исследований, выполненных на этапе первичной диагностики сЮА, в расчете на 1 пациента в федеральных округах Российской Федерации.

Лабораторные исследования

Динамика числа лабораторных исследований, выполненных на этапе первичной диагностики сЮА, в расчете на 1 пациента в федеральных округах Российской Федерации представлена в табл. 25.

До утверждения Порядка и Стандартов (1971-2011 гг.) на этапе установления диагноза сЮА в ЦФО выполнено наибольшее число лабораторных исследований на 1 пациента (Me 5 (IQR:4;9), [1;18]) и достоверно ($p=0,03$) превышало среднероссийский показатель (Me 4 (IQR: 3;6), [1;13]); наименьшее число лабораторных исследований на 1 пациента выполнено в СКФО (Me 1 (IQR:1;4), [1;15], $p=0,001$) и было значимо меньше среднероссийского (Me 4 (IQR: 3;6), [1;13]), $p=0,02$). В остальных ФО Me числа лабораторных исследований на 1 пациента достоверно не отличалась от показателя по РФ (табл. 25).

После утверждения Порядка и Стандартов (2012-2016 гг.) число лабораторных исследований на 1 пациента статистически достоверно увеличилось в ЦФО ($p=0,02$), СЗФО, ($p=0,001$), ПФО ($p=0,001$), СибФО ($p=0,02$) и СКФО ($p=0,03$), статистически недостоверно – в УФО и ДФО ($p=0,38$, $p=0,2$), разница между Федеральными округами нивелировалась и показатели по ФО достоверно не отличались от среднероссийского (Me 6 (IQR: 4;11), [1;19], $p=0,79$) (табл. 25). После утверждения клинических рекомендаций и Приказа №203н (2017–2020 гг.) значимая положительная динамика зарегистрирована в ДФО ($p = 0,02$), ЮФО ($p = 0,04$), ПФО ($p=0,001$) и УФО ($p=0,01$), статистически незначимая – в СЗФО ($p=0,2$), СибФО ($p=0,73$) и СКФО ($p=0,07$). В ЦФО динамика не выявлена. Наибольшее число исследований выполнено в УФО (Me 14 (IQR:11,5;15,5) [2;19]), наименьшее – в ЦФО (Me 7 (IQR:6;11), [0;19], $p=0,000$). Число лабораторных исследований на 1 пациента, выполненных в ПФО, УФО и ДФО, достоверно превышало среднероссийский показатель (Me 10 (IQR: 6;14) [0;19]; $p=0,02$, $p=0,006$, $p=0,046$, соответственно); в ЦФО – было достоверно меньше ($p = 0,03$). Остальных ФО не отличалось от среднероссийского показателя (табл. 25).

После актуализации клинических рекомендаций (2021-2022 гг.) число выполненных лабораторных исследований на 1 пациента на этапе

установления диагноза сЮА достоверно увеличилось в ЦФО ($p=0,01$), ПФО ($p=0,03$) и СибФО ($p=0,005$), не достоверно – в ЮФО, УФО и СКФО, ($p=0,2$; $p=0,38$; $p=0,33$, соответственно); в СЗФО – уменьшилось, в СКФО – не изменилось. Наибольшее число исследований выполнено в ДФО (Me 18 (IQR:14;18), [8;18]); наименьшее – в СЗФО (Me 9 (8;11), [4;18], $p=0,000$) (табл. 25). Число лабораторных исследований на 1 пациента, выполненных в УФО (M 14,5 (IQR: 12;17), [4;18]) и ДФО, достоверно превышало среднероссийский показатель (Me 12 (IQR: 9,5;16) [3;18], $p=0,04$); в ПФО – превышало, но не достоверно ($p=0,11$), в остальных ФО – было меньше, но статистически не значимо (табл. 25).

Суммарный анализ полученных данных показал, что вступление в силу нормативной базы, регламентирующей оказание медицинской помощи детям с ревматическими заболеваниями, обеспечило достоверное повышение числа лабораторных исследований на одного пациента, выполненных на этапе первичной диагностики сЮА, во всех Федеральных округах Российской Федерации. При этом на протяжении всего анализируемого периода сохранялась разница по федеральным округам: объем исследований в расчете на одного пациента с подозрением на сЮА достоверно превышал средний по РФ в УФО и ДФО ($p=0,001$; $p=0,04$, соответственно), не достоверно – в ПФО ($p=0,38$) и был значимо ниже ($p=0,008$) – в СЗФО.

Таблица 25. Динамика числа лабораторных исследований, выполненных на этапе первичной диагностики сЮА, в расчете на 1 пациента в Федеральных округах Российской Федерации.

Период	РФ Me (IQR), [min;max]		ЦФО, Me (IQR), [min;max]		СЗФО, Me (IQR), [min;max]		ЮФО, Me (IQR), [min;max]		ПФО, Me (IQR), [min;max]		УФО, Me (IQR), [min;max]		СибФО, Me (IQR), [min;max]		ДФО, Me (IQR), [min;max]		СКФО, Me (IQR), [min;max]			
1971–2011 гг.	4 (3-6), [1;13]		5 (4-9), [1;18]		3 (1-4), [1;10]		4 (3-6), [1;13]		4 (2,75- 5,25), [1;18]		4 (4-6), [4;12]		4,5 (2,75-7), [1;13]		4 (2,5-4), [1;4]		2 (1-4), [1;15]			
p-value ¹	p-value ²		-	-	0,03 [#]	-	0,02 [#]	-	0,7	-	0,8	-	0,1	-	0,49	-	0,2	-	0,02 [#]	-
2012–2016 гг.	6 (4-11), [1;19]		8 (4-11), [1;19]		7 (4-12), [2;15]		6 (3-10,5), [1;19]		6 (4-10), [1;17]		5 (4-12), [1;19]		6 (5-7,5), [2;12]		7 (2,5-10), [1;13]		5 (3,5-8), [1;19]			
p-value ¹	p-value ²		-	-	0,24	0,02*	0,7	0,001*	0,67	0,2	0,54	0,001*	0,95	0,38	0,82	0,02*	0,62	0,2	0,25	0,03*
2017–2020 гг.	10 (6-14) [0;19]		7 (6-12), [0;19]		11 (5-12), [2;19]		10 (7-13,75), [0;19]		11 (9,25-15), [3;19]		14 (11,5-15,5), [2;19]		8 (6-11), [2;19]		12 (9,5-13), [5;19]		10 (5-14), [1;19]			
p-value ¹	p-value ²		-	-	0,03 [#]	0,7	0,4	0,2	0,9	0,04*	0,02 [#]	0,001*	0,006 [#]	0,01*	0,15	0,73	0,046 [#]	0,02*	0,4	0,07
2021–2022 гг.	12 (9,5-16) [3;18]		11 (8,75-15), [4;18]		9 (8-11), [4;18]		11 (10-12), [3;18]		13 (11-16), [9;18]		14,5 (12-17), [4;18]		10,5 (9-12), [6;17]		18 (14-18), [8;18]		10 (7,5-14), [5;18]			
p-value ¹	p-value ²		-	-	0,18	0,01*	0,06	0,9	0,59	0,2	0,11	0,03*	0,04 [#]	0,38	0,24	0,005*	0,04 [#]	0,09	0,19	0,33
Всего	8 (4-12) [0;19]		8 (5-12) [0;19]		6 (3-13) [1;19]		7 (4-12) [0;19]		9 (4-12) [1;19]		12 (4-15) [1;19]		7 (5-10) [1;19]		11 (4,5-13) [1;19]		7 (3-12) [1;19]			
p-value ¹	p-value ²		-	-	0,77	-	0,008 [#]	-	0,78	-	0,38	-	0,001 [#]	-	0,08	-	0,04 [#]	-	0,19	-

Примечание: p-value¹ – оценка достоверности различий данных по Российской Федерации и Федеральных округов
p-value² – динамика изменений в федеральном округе в рамках изучаемых периодов

* – достоверные результаты проведенного последовательного попарного сравнения исследуемых периодов по вертикали (1971–2011 гг. с 2012–2016 гг., 2012–2016 гг. с 2017–2020 гг., 2017–2020 гг. с 2021–2022 гг.), различия достоверны при $p < 0,05$

– достоверные результаты проведенного последовательного попарного сравнения исследуемых периодов по горизонтали (достоверность различий числа проведенных исследований на 1 пациента между федеральными округами и Российской Федерацией в целом), различия достоверны при $p < 0,05$

Инструментальные исследования

Динамика числа инструментальных исследований, выполненных на этапе первичной диагностики сЮА, в расчете на 1 пациента в федеральных округах Российской Федерации представлена в табл. 26.

До утверждения Порядка и Стандартов (1971-2011 гг.) на этапе первичной диагностики сЮА наибольшее число исследований на 1 пациента выполнено в ЮФО (Me 2 (0;5,5), [0;11], $p=0,25$), наименьшее – в ДФО (Me 0 (IQR:0;1), [0;1], $p=0,01$). Достоверная разница между ФО не выявлена (табл. 26). Число выполненных инструментальных исследований на 1 пациента в ЦФО достоверно превышало среднероссийский показатель (Me 1 (0–4), [1;13]) ($p=0,004$); в остальных ФО – не отличалось (табл. 26).

После утверждения Порядка и Стандартов (2012–2016 гг.) число выполненных инструментальных исследований на одного пациента достоверно увеличилось в СЗФО и ПФО ($p=0,001$), незначимо – в остальных федеральных округах. Наибольшее число исследований выполнено в ЦФО (Me 5 (1;7), [0;14]), наименьшее – в СКФО (1 (1;2,5), [0;14]). Достоверной разницы между федеральными округами не выявлено, $p=0,38$ (табл. 26). Число инструментальных исследований на 1 пациента, выполненных в ЦФО, превышало среднероссийский показатель, но статистически не значимо; в СКФО – было достоверно меньше ($p=0,004$); в УФО, СибФО, ДФО – не достоверно; в остальных ФО – не отличалось (табл. 26).

После утверждения клинических рекомендаций и Приказа №203н (2017–2020 гг.) отмечалась значимая положительная динамика: число инструментальных исследований на 1 пациента, выполненных на этапе установления диагноза сЮА, достоверно увеличилось во всех федеральных округах РФ. В УФО выполнено наибольшее число исследований на 1 пациента (Me 10 (7;11,5, [0;14]), в СКФО – наименьшее (Me 6 (2;9) [0;14]. Значимой разницы между ФО не выявлено (табл. 26).

Число инструментальных исследований на 1 пациента, выполненных в УФО, достоверно превышало среднероссийский показатель ($p=0,007$); в остальных ФО – не отличалось (табл. 26).

После актуализации клинических рекомендаций (2021–2022 гг.) статистически значимое увеличение числа инструментальных исследований на 1 пациента, выполненных на этапе установления диагноза сЮА, зарегистрировано в ЦФО ($p=0,001$), ПФО ($p=0,00$), СибФО ($p=0,001$) и ДФО ($p=0,009$), статистически незначимое – в ЮФО и СКФО; некоторое уменьшение – в СЗФО и УФО. Наибольшее число инструментальных исследований выполнено в ДФО (Me 13 (IQR:10,5;14), [6;14]); наименьшее – в СЗФО (Me 5 (3;8), [1;15]) $p=0,000$ (табл. 26). Число инструментальных исследований на 1 пациента, выполненных в ДФО, достоверно превышало среднероссийский показатель (Me 9 (6-11), [1;15], $p=0,02$); в ЦФО и ПФО – превышало, но статистически не достоверно; в СЗФО – было значимо ниже ($p =0,04$), в остальных ФО – не отличалось (табл. 26).

Суммарный анализ полученных данных показал, что вступление в силу нормативной базы, регламентирующей оказание медицинской помощи детям с ревматическими заболеваниями, обеспечило достоверное повышение числа инструментальных исследований на одного пациента, выполненных на этапе первичной диагностики сЮА, во всех Федеральных округах Российской Федерации.

Таблица 26. Динамика числа инструментальных исследований, выполненных на этапе первичной диагностики сЮА, в расчете на 1 пациента в Федеральных округах Российской Федерации.

Период		РФ Me (IQR), [min;max]	ЦФО, Me (IQR), [min;max]	СЗФО, Me (IQR), [min;max]	ЮФО, Me (IQR), [min;max]	ПФО, Me (IQR), [min;max]	УФО, Me (IQR), [min;max]	СибФО, Me (IQR), [min;max]	ДФО, Me (IQR), [min;max]	СКФО, Me (IQR), [min;max]									
1971–2011 гг.		1 (0-4), [0;13]	1 (1-6), [0;12]	1 (0-1), [0;8]	2 (0-5,5), [0;11]	1 (0-3), [0;13]	1 (0-3), [0;6]	0 (0-5), [0;12]	1 (0-1), [0;1]	0,5 (0-2,5), [0;6]									
p-value ¹	p-value ²	-	-	0,004 [#]	-	0,8	-	0,25	-	0,6	-	0,6	-	0,5	-	0,19	-	0,28	-
2012–2016 гг.		4 (1-6), [0;15]	5 (1-7), [0;14]	4 (1-6), [0;12]	4 (1,5-5,5), [0;15]	4 (1-6), [0;11]	2 (1-7), [0;14]	3 (1,5-5), [0;8]	3 (0,5-5), [0;6]	1 (1-2,5), [0;14]									
p-value ¹	p-value ²	-	-	0,2	0,15	0,9	0,001*	0,8	0,23	0,8	0,001*	0,8	0,09	0,6 [#] 7	0,15	0,41	0,14	0,04 [#]	0,14
2017–2020 гг.		7 (4-10), [0;15]	7 (4-9), [0;14]	6 (3-10), [1;15]	6 (4,25-10,75), [1;14]	7 (5,25-9,75), [0;15]	10 (7-11,5), [0;14]	6 (3-7,5), [0;13]	6,5 (4,25-8,75), [1;14]	6 (2-9), [0;14]									
p-value ¹	p-value ²	-	-	0,86	0,006*	0,52	0,047*	0,95	0,01*	0,32	0,001*	0,007 [#]	0,025*	0,11	0,006*	0,98	0,02*	0,27	0,003*
2021–2022 гг.		9 (6-11), [1;15]	10 (7-11,25), [3;15]	5 (3-8), [1;15]	7 (5-11), [2;13]	10 (7-11), [4;15]	8 (6-11,25), [2;14]	7 (5-10), [1;12]	13 (10,5-14), [6;14]	7 (5,5-8), [2;13]									
p-value ¹	p-value ²	-	-	0,43	0,001*	0,04 [#]	0,77	0,46	0,44	0,13	0,000*	0,98	0,7	0,11	0,001*	0,02 [#]	0,009*	0,07	0,41
Всего		5 (1-9) [0;15]	6 (3-10) [0;15]	3 (1-7) [0;15]	5 (2-10) [0;15]	5 (1-9) [0;15]	6 (1,75-11) [0;14]	5 (1-7) [0;13]	5 (1-9,5) [0;14]	5 (1-7) [0;14]									
p-value ¹	p-value ²	-	-	0,01 [#]	-	0,01 [#]	-	0,78	-	0,9	-	0,045 [#]	-	0,02 [#]	-	0,68	-	0,1	-

Примечание: p-value¹ – оценка достоверности различий данных Российской Федерации и Федеральных округов в рамках 1 периода

p-value² – динамика изменений в Федеральном округе в рамках изучаемых периодов в виде последовательного попарного сравнения по вертикали (1971-2011 гг. с 2012-2016 гг., 2012-2016 гг. с 2017-2020гг., 2017-2020 гг. с 2021-2022 гг.)

* – достоверные результаты проведенного последовательного попарного сравнения исследуемых периодов по вертикали (1971–2011 гг. с 2012–2016 гг., 2012-2016 гг. с 2017-2020гг., 2017-2020 гг. с 2021-2022 гг.), различия достоверны при $p < 0,05$

– достоверные результаты проведенного последовательного попарного сравнения в рамках 1 периода по горизонтали (достоверность различий числа проведенных исследований на 1 пациента между каждым Федеральным округом и Российской Федерацией в целом), различия достоверны при $p < 0,05$

При этом на протяжении всего анализируемого периода сохранялась разница по ФО: число исследований в расчете на одного пациента с подозрением на сЮА достоверно превысило среднероссийский показатель в ЦФО и УФО ($p=0,01$; $p=0,045$, соответственно), и было значимо ниже в СЗФО и СибФО ($p=0,01$; $p=0,02$, соответственно).

Иные диагностические исследования

Динамика числа иных исследований, выполненных на этапе первичной диагностики сЮА, в расчете на 1 пациента в федеральных округах Российской Федерации представлена в табл. 27.

До утверждения Порядка и Стандартов (1971–2011 гг.) в ЦФО число исследований на одного пациента, выполненных на этапе диагностики сЮА, достоверно превышало среднероссийский показатель (Me 0 (0-0), [0;2]) и составило 0 (0-1), [0;2], $p=0,02$ (табл.27). После утверждения Порядка и Стандартов (2012–2016 гг.) число иных исследований на 1 пациента статистически достоверно увеличилось СЗФО, ПФО, УФО, статистически недостоверно – в ЦФО, ЮФО, СибФО и ДФО, не изменилось – в СКФО (табл. 27). Значимой разницы между показателями ФО и среднероссийским не выявлено. После утверждения клинических рекомендаций и Приказа №203н (2017-2020 гг.) число иных исследований статистически значимо увеличилось в ПФО ($p=0,002$), ДФО, ($p=0,043$) и СКФО ($p=0,007$), статистически незначимо – в УФО и СибФО, не изменилось – в ЦФО, ЮФО, уменьшилось – в СЗФО. Показатели ФО достоверно не отличались от среднероссийского. После актуализации клинических рекомендаций (2021–2022 гг.) число иных диагностических исследований на 1 пациента, выполненных на этапе установления диагноза сЮА, статистически значимо увеличилось в ЦФО и СибФО ($p=0,03$), статистически незначимо – в ДФО, не изменилось в остальных ФО. Достоверной разницы между федеральными округами не установлено ($p=0,11$) (табл. 27).

Таблица 27. Динамика числа иных исследований, выполненных на этапе первичной диагностики сЮА, в расчете на 1 пациента в Федеральном округе Российской Федерации.

Период		РФ Me (IQR), [min;max]	ЦФО, Me (IQR), [min;max]	СЗФО, Me (IQR), [min;max]	ЮФО, Me (IQR), [min;max]	ПФО, Me (IQR), [min;max]	УФО, Me (IQR), [min;max]	СибФО, Me (IQR), [min;max]	ДФО, Me (IQR), [min;max]	СКФО, Me (IQR), [min;max]
1971–2011 гг.		0 (0-0), [0;2]	0 (0-1), [0;2]	0 (0-0), [0;1]	0 (0-1), [0;2]	0 (0-0), [0;2]	0 (0-0), [0;1]	0 (0-0), [0;2]	0 (0-0), [0;0]	0 (0-0), [0;2]
p-value ¹	p-value ²	-	0,02 [#]	0,05	0,32	0,59	0,2	0,95	0,17	0,86
2012–2016 гг.		0 (0-1), [0;2]	1 (0-1), [0;2]	1 (0-1), [0;2]	1 (0-1), [0;2]	0 (0-1), [0;2]	0 (0-1), [0;2]	0 (0-1), [0;2]	0 (0-1), [0;1]	0 (0-0), [0;2]
p-value ¹	p-value ²	-	0,16	0,18	0,54	0,79	0,91	0,3	0,7	0,07
2017–2020 гг.		1 (0-1), [0;2]	1 (0-1), [0;2]	0 (0-1), [0;2]	1 (0-1), [0;2]	1 (1-1), [0;2]	1 (0-1,5), [0;2]	1 (0-1), [0;2]	1,5 (0,25-2), [0;2]	1 (0-1), [0;2]
p-value ¹	p-value ²	-	0,09	0,24	0,85	0,15	0,41	0,89	0,05	0,85
2021–2022 гг.		1 (0-2), [0;2]	1 (0-2), [0;2]	0 (0-1), [0;2]	1 (0-1), [0;2]	1 (1-2), [0;2]	1 (1-2), [0;2]	1 (0,75-1), [0;2]	2 (0,5-2), [0;2]	1 (0-1), [0;2]
p-value ¹	p-value ²	-	0,81	0,08	0,49	0,22	0,41	0,73	0,31	0,05
Всего		1 (0-1) [0;2]	1 (0-1) [0;2]	0 (0-1) [0;2]	0 (0-1) [0;2]	1 (0-1) [0;2]	1 (0-1) [0;2]	0 (0-1) [0;2]	1 (0-2) [0;2]	0 (0-1) [0;14]
p-value ¹	p-value ²	-	0,33	0,05	0,92	0,47	0,35	0,25	0,18	0,31

Примечание: p-value¹ – оценка достоверности различий данных Российской Федерации и Федеральных округов в рамках 1 периода

p-value² – динамика изменений в Федеральном округе в рамках изучаемых периодов в виде последовательного попарного сравнения по вертикали (1971-2011 гг. с 2012-2016 гг., 2012-2016 гг. с 2017-2020гг., 2017-2020 гг. с 2021-2022 гг.)

* – достоверные результаты проведенного последовательного попарного сравнения исследуемых периодов по вертикали (1971–2011 гг. с 2012–2016 гг., 2012-2016 гг. с 2017-2020гг., 2017-2020 гг. с 2021-2022 гг.), различия достоверны при p<0,05

– достоверные результаты проведенного последовательного попарного сравнения в рамках 1 периода по горизонтали (достоверность различий числа проведенных исследований на 1 пациента между каждым Федеральным округом и Российской Федерацией в целом), различия достоверны при p<0,05

Суммарный анализ полученных данных показал, что вступление в силу нормативной базы, регламентирующей оказание медицинской помощи детям с ревматическими заболеваниями, обеспечило достоверное увеличение числа иных исследований на одного пациента, выполненных на этапе установления диагноза сЮА, однако несмотря на это в течение всего анализируемого периода этот показатель во всех федеральных округах оставался низким и значимо не отличался от среднероссийского.

3.9. Заключение

Результаты, полученные на этом этапе исследования, позволяют сделать следующее заключение:

- совершенствование нормативной базы обеспечило повышение качества диагностики юношеского артрита с системным началом: после утверждения Приказа №203н (2017 г.) и актуализации клинических рекомендаций (2021 г.) в целом по Российской Федерации объем лабораторных исследований, выполненных на этапе первичной диагностики, увеличился с 24,2% до 73,5%, инструментальных – с 18,4% до 63,2%; в расчете на одного пациента – в 3 и 9 раз, соответственно;

- несмотря на вступление в силу нормативных документов, регламентирующих оказание медицинской помощи детям с ревматическими заболеваниями, сохранялись достоверные различия качества обследования в ряде федеральных округов Российской Федерации в сравнении со среднероссийским показателем: в ПФО, УФО, ДФО объем лабораторных исследований составил, соответственно, 80,2%, 82,9%, 90,5% от должного и достоверно превышал среднероссийский – 73,5% ($p=0,002$; $p=0,000$; $p=0,000$, соответственно); в ЦФО, СЗФО, СибФО – соответственно, 67,6%, 59,3%, 66,7% от должного и был достоверно меньше среднероссийского ($p=0,002$; $p=0,001$; $p=0,04$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Юношеский артрит с системным началом – самый редкий вариант ювенильного идиопатического артрита, определяющими в патогенезе которого являются аутовоспалительный и аутоиммунный компоненты. Согласно классификации ILAR, системный ЮИА характеризуется артритом одного и более суставов, который сопровождается (или, которому предшествует) подтвержденной перемежающейся лихорадкой продолжительностью не менее 3-х дней в течение минимум 2-х недель в сочетании с одним или более из перечисленных признаков: кратковременной (летучей) эритематозной сыпью, генерализованной лимфаденопатией, гепатомегалией и (или) спленомегалией, серозитом [83].

Системный ЮА является самым сложным по патогенезу, тяжелым по течению и неблагоприятным по прогнозу вариантом ювенильного идиопатического артрита [49]. Течение заболевания характеризуется выраженной воспалительной активностью (лейкоцитозом с нейтрофильным сдвигом влево, тромбоцитозом, гипохромной анемией, повышением скорости оседания эритроцитов, концентрации С-реактивного белка сыворотки крови, уровня фибриногена крови), развитием тяжелых жизнеугрожающих осложнений, которые в дальнейшем могут приводить к прогрессированию функциональной и полиорганной недостаточности, задержке физического развития и инвалидизации пациента, а в ряде случаев – к летальному исходу [1, 14, 49].

Учитывая тяжелое, быстро прогрессирующее течение с опасными для жизни проявлениями диагноз системного ЮА должен устанавливаться на ранней стадии, для этого дети с подозрением на сЮА должны госпитализироваться в ревматологические отделения многопрофильных стационаров, в которых есть все условия для проведения лабораторного и инструментального обследования в соответствии с клиническими

рекомендациями и Порядком оказания медицинской помощи детям по профилю «ревматология». Учитывая, что под «маской» сЮА могут протекать другие ревматические, а также инфекционные, онкологические, онкогематологические, лимфопролиферативные заболевания, воспалительные заболевания кишечника, аутовоспалительные синдромы, диагноз должен быть установлен до назначения ГКС, иммунодепрессантов и генно-инженерных биологических препаратов [1, 15].

Во всем мире для постоянного мониторинга состояния пациентов с различными нозологиями разрабатываются и ведутся регистры, которые позволяют оценить качество медицинской помощи [11, 52, 77, 94].

С 2018 г. согласно Постановлению Правительства Российской Федерации №1416 от 29.11.2018 г. все пациенты с установленным диагнозом юношеский артрит с системным началом (Код МКБ-10 M08.2) включаются в Федеральный Регистр лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, гемолитико-уремическим синдромом, юношеским артритом с системным началом, мукополисахаридозом I, II и VI типов, лиц после трансплантации органов и (или) тканей (далее – Федеральный Регистр, Регистр)¹⁴.

¹⁴ Постановление Правительства РФ №1416 от 29.11.2018 г. «О порядке организации обеспечения лекарственными препаратами лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, гемолитико-уремическим синдромом, юношеским артритом с системным началом, мукополисахаридозом I, II и VI типов, апластической анемией неуточненной, наследственным дефицитом факторов II (фибриногена), VII (лабильного), X (Стюарта-Прауэра), лиц после трансплантации органов и (или) тканей, а также о признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации» (вместе с «Правилами организации обеспечения лекарственными препаратами лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, гемолитико-уремическим синдромом, юношеским артритом с системным началом, мукополисахаридозом I, II и VI типов, апластической анемией неуточненной, наследственным дефицитом факторов II (фибриногена), VII (лабильного), X (Стюарта-Прауэра), лиц после трансплантации органов и (или) тканей», «Правилами ведения федерального регистра лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, гемолитико-уремическим синдромом, юношеским артритом с системным началом,

Благодаря включению системного ЮА в Федеральный Регистр стало возможным проанализировать зависимость эволюции диагностики юношеского артрита с системным началом от совершенствования нормативной базы, регламентирующей оказание медицинской помощи детям с ревматическими заболеваниями (Порядков, Стандартов), и клинических рекомендаций, что явилось основанием для проведения настоящего исследования.

В рамках исследования изучены данные выписных эпикризов 927 пациентов с установленным диагнозом «Юношеский артрит с системным началом», получающих ГИБП по программе 14 высокочатратных нозологий, включенных в Федеральный Регистр (504/927 (54,4%) женского пола и 423/927 (45,6%) – мужского), из них 683/927 (73,7%) – в возрасте до 18 и 244/927 (26,3%) – старше 18 лет, которым диагноз сЮА установлен в детском возрасте.

На первом этапе мы поставили задачу выявить особенности дебюта юношеского артрита с системным началом (возраст дебюта, гендерные характеристики, триггерные факторы, клинические и лабораторные проявления).

Системный ЮА у пациентов, включенных в исследование, дебютировал в возрасте от 2 мес. до 17,5 лет (Me 4,87г.); у 50% – до 5 лет; у 16% – до двух лет, самый ранний дебют пришелся на возраст 2 мес. 3 дня; частота развития сЮА не зависела от пола ребенка. Полученные нами данные еще раз подтверждают, что в отличии от других вариантов заболевания для системного ЮА не характерны гендерные различия [45], а большинство детей болеет в возраст от 1 до 5 лет [83].

Результаты нашего исследования совпадают с результатами О.Л. Ломакиной и соавт., по данным которого у 70% пациентов сЮА

дебютировал в возрасте до 5 лет; из них у одной трети - до 2-х лет., медиана возраста дебюта заболевания составила 3 (2;12) г. (3-15) [6].

Триггерные факторы сЮА в проведенном нами исследовании выявлены лишь у 13% пациентов, из них у 52,1% пусковым фактором заболевания явилась бактериальная или вирусная инфекция, у 17,6% – травма, у 13,4 % – вакцинация, у 9,2% – инсоляция, у 2,5% – укусы насекомого, у 2,5% – стресс, у 1,7% – перенесенное оперативное вмешательство, у 0,8% – погрешность в диете.

В дебюте системного ЮА у пациентов, включенных в наше исследование, зарегистрированы клинические и лабораторные проявления, характерные не только для системного ЮА, но и для других ревматических и неревматических заболеваний: фебрильная лихорадка (98%), артралгии (92%), пятнистая сыпь (80,7%), гепато- и/или спленомегалия (60,6%), лимфаденопатия (41,3%), серозит (21,4%); гипохромная анемия (93,1%), нейтрофильный лейкоцитоз (83,6%), тромбоцитоз (68,1%); повышение сывороточной концентрации СРБ (99,9%) и СОЭ (93,8%).

Стойкий артрит в дебюте заболевания развился у 76,4% пациентов, у 14% – в среднем через 24 мес. после дебюта внесуставных проявлений, у 9,6% сЮА протекал только с системными проявлениями и артралгиями, без стойкого артрита, что также соотносится с данными проведенных ранее исследований [30, 63, 64, 101].

У 13% пациентов, включенных в наше исследование, в дебюте сЮА развилась вторичный гемофагоцитарный синдром, который характеризовался выраженной гиперферритинемией (Me 1963,5 нг/мл), цитопенией: односторонней (69,2%), двусторонней (22,4%), трехсторонней (8,4%); гипофибриногенемией (36,6%), повышением активности АЛТ, АСТ, ЛДГ, концентрации триглицеридов в сыворотке крови у 61,8%; 61,8%; 87,5% и 71,2% пациентов, соответственно.

Вторичный ГФС – потенциально фатальное осложнение сЮА, его развитие в дебюте свидетельствует об очень агрессивном течении заболевания. По литературным данным вторичный гемофагоцитарный синдром развивается у 7-13% пациентов с сЮА [9, 24, 55, 93, 96, 104, 110], при этом данных о частоте развития вГФС в дебюте сЮА в доступной литературе мы не встретили.

Сравнительный анализ частоты развития клинических проявлений сЮА показал, что у пациентов, включенных в наше исследование, значительно чаще развивались внесуставные проявления, активный артрит и вГФС в дебюте заболевания, чем в исследовании О.Л. Ломакиной и соавт., которые проанализировали данные Общероссийского регистра пациентов с сЮА. По данным проведенного анализа: сыпь в дебюте заболевания была зарегистрирована у 49,5%, лимфаденопатия – у 33,4 %, органомегалия – у 39%, серозит – у 15%, артрит – у 45,5% пациентов; вГФС – не наблюдался ни у одного ребенка [6]. Полученная разница, вероятно, связана с более тяжелым контингентом пациентов, включенных в наше исследование, в связи с чем им требовалось проведение биологической терапии.

Системный ЮА – самый тяжелый вариант юношеского артрита, что определяет важность его ранней диагностики в соответствии с Порядком оказания медицинской помощи детям по профилю «ревматология»¹⁵.

Диагностика сЮА на ранних стадиях зачастую представляет большие трудности, особенно, когда суставной синдром отсутствует или слабо выражен, а в клинической картине доминируют внесуставные

¹⁵ Приказ Министерства Здравоохранения Российской Федерации №441н от 25 октября 2012 года (с изменениями на 21 февраля 2020 года). Зарегистрирован в Министерстве юстиции Российской Федерации 25 декабря 2012 года, регистрационный № 26370 с изменениями, внесенными приказами Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12 октября 2016 года № 775н (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 2 ноября 2016 года, регистрационный № 44225) и от 21 февраля 2020 года № 114н (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 28 июля 2020 года, регистрационный № 59083)

проявления: фебрильная лихорадка, сыпь, поражение внутренних органов, синдром активации макрофагов. Наличие жизнеугрожающих проявлений нередко служит основанием для назначения детям системной глюкокортикостероидной терапии, которая в случае ошибочного диагноза может видоизменить клиническую картину любого заболевания, протекающего с синдромом системного воспаления [1, 4, 15, 100].

На следующем этапе исследования мы анализировали длительность и качество диагностики юношеского артрита с системным началом в Российской Федерации и федеральных округах и их зависимость от совершенствования нормативной базы.

Результаты анализа показали, что в дебюте заболевания более одной трети пациентов обращались в амбулаторную медицинскую организацию, половина – госпитализирована в непрофильные отделения, все – в ревматологическое отделение; на амбулаторном этапе и в непрофильном отделении сЮА не был заподозрен ни у одного пациента, всем установлен ошибочный диагноз (половине – различные инфекционные патологии, одной трети – аллергические заболевания, одной четверти – лихорадка неясного генеза). Необходимо отметить, что в ревматологическом отделении ошибочный диагноз (другое ревматическое заболевание) установлен – 14,2% пациентам, остальным – диагноз системного ЮА.

Анализ влияния разработки и вступления в силу нормативной базы, регламентирующей оказание медицинской помощи детям с ревматическими заболеваниями, на разных этапах показал, что за весь период наблюдения, несмотря на увеличение числа обращений в амбулаторную медицинскую организацию и уменьшение количества госпитализаций в непрофильные отделения, частота ошибочных диагнозов в дебюте заболевания после актуализации клинических рекомендаций не изменилась на амбулаторном этапе и в непрофильных отделениях, но

значимо снизилась при госпитализации в ревматологическое отделение – с 16,9% (период с 1971 по 2011 гг.) до 5,6%, $p=0,006$ (период с 2021 по 2022 гг.).

По нашим данным диагноз сЮА у подавляющего большинства (98,1%) пациентов, включенных в исследование, верифицировался в поздние сроки – в среднем через $9 \pm 19,9$ мес., Ме 2,9 (1,3;7,2) [0,2; 229,2] мес. В течение 2-х нед. от момента появления первых симптомов диагноз был установлен лишь у 1,9%, от 2 нед. до 2 мес. – у 34,7%, от 3 до 5 мес. – 32,8%, от 6 до 12 мес. – у 15,9%, от 13 до 24 мес. – у 6,3%, после 24 мес. – у 8,4% пациентов.

В исследовании О.Л. Ломакиной и соавт. диагноз системного ЮА у большинства пациентов также устанавливался в поздние сроки, однако значительно быстрее, чем в нашем исследовании – в среднем через $2 \pm 15,5$ мес. после манифестации первых симптомов заболевания. В течение двух недель после дебюта системный артрит заподозрен у одной трети детей (в нашем исследовании лишь у 1,9%; 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 – в течение первого года, у 14% – через год. У 13% детей диагноз сЮА установлен только после госпитализации в федеральный центр [6].

В федеральном/региональном центре наблюдались 85,4% пациентов, включенных в наше исследование, 14,6% в ФЦ/РЦ никогда не направлялись.

По нашим данным большинство пациентов, госпитализировались в ФЦ/РЦ в поздние сроки – в среднем через $22,4 \pm 37,3$ мес. (Ме 6,70 (IQR:2;23,4) [0,03; 315,3] мес.). В срок до 2 мес. после дебюта заболевания в ФЦ/РЦ госпитализированы 24,1% пациентов, от 2 до 5 мес. – 23,5%, от 6

до 12 мес. – 15,4%, от 13 до 24 мес. – 12,1%, после 24 мес. – 24,9% больных.

По данным О.Л. Ломакиной и соавт. пациенты с системным ЮИА, включенные в Общероссийский регистр, также направлялись в специализированные ревматологические отделения федеральных и региональных центров в поздние сроки от дебюта заболевания, но значительно раньше, чем в нашем исследовании – в среднем через 8,0 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 [6].

Разница в сроках установления диагноза системного ЮА и госпитализации в федеральный/региональный центр в проведенном нами исследовании и данных О.Л. Ломакиной и соавт. связана на наш взгляд с длительностью анализируемых периодов: с 1971 по 2022 гг. - в настоящей работе и 2002-2015 гг. – в исследовании О.Л. Ломакиной. Указанные обстоятельства являются косвенным свидетельством влияния создания и развития детской ревматологической службы на качество оказания медицинской помощи.

Анализ влияния вступления в силу нормативных документов, регламентирующих оказание медицинской помощи детям с ревматическими заболеваниями (Порядков, Стандартов), и клинических рекомендаций на сроки верификации диагноза системного ЮА и госпитализации пациентов в федеральный/региональный центр показал, что после утверждения Порядка и Стандартов (2012-2016 гг.) медиана длительности первичной диагностики достоверно сократилась с 5,7 до 2,8 мес., периода до госпитализации в федеральный/региональный центр – с 29,4 до 9,1 мес. с момента дебюта заболевания и составила 2,1 и 2,6 мес.,

соответственно, после утверждения Приказа №203н (2017 г.) и актуализации клинических рекомендаций (2021 г.).

Несмотря на вступление в силу нормативной базы сохранялись достоверные различия в ряде федеральных округов Российской Федерации в сравнении со среднероссийским показателем в сроках верификации диагноза и длительности периода до госпитализации в федеральный/региональный центр от момента дебюта заболевания: после утверждения Приказа №203н (2017 г.) и актуализации клинических рекомендаций (2021 г.) в ЦФО диагноз устанавливался и дети госпитализировались в федеральный/региональный центр в достоверно более ранние сроки – через 1,2 и 1,1 мес. ($p=0,009$; $p=0,000$), соответственно; в СибФО – в достоверно более поздние – в среднем через 11,2 и 13,1 мес. ($p=0,001$), соответственно.

На следующем этапе исследования мы анализировали зависимость объема лабораторных и инструментальных исследований, проведенных при установлении диагноза сЮА, в Российской Федерации и федеральных округах от совершенствования нормативной базы.

Для повышения качества диагностики сЮА весьма актуальны разработка, внедрение и выполнение клинических рекомендаций. Включение пациентов с юношеским артритом с системным началом в Регистр дало возможность получить четкие статистические данные об объеме диагностических исследований и его соответствии клиническим рекомендациям на этапе установления диагноза.

Исследований, в которых анализировались диагностические мероприятия, проводимые пациентам с подозрением на сЮА на этапе установления диагноза, в частности оценивающих динамику прироста объема исследований в различные временные периоды ни в зарубежной, ни в отечественной литературе мы не встретили.

В 2018 году Hinze и соавт. [34] проведено изучение данных о пациентах с диагнозом сЮА из 3 национальных регистров Германии, в результате которого, посредством онлайн-опросов и глубинных интервью среди детских ревматологов, были определены современные подходы к диагностике и лечению сЮА в Германии. По данным интервью потенциально полезными диагностическими исследованиями признаны ЭХО-КГ, микробиологическое (культуральное исследование крови на стерильность), УЗИ органов брюшной полости, определение концентрации сывороточных белков, уровня иммуноглобулинов, содержания антител, характерных для других ревматических заболеваний, С3, С4 фракции комплемента, прокальцитонина в крови, рентгенография грудной клетки, ЭКГ, общий анализ мочи, УЗИ суставов, исследование мазка периферической крови и костного мозга. Другие обследования считали необходимыми менее 50% участников опроса. Акценты в проведенном исследовании, в отличие от нашего, ставились на анализ клинических проявлений заболевания, их соответствия критериям диагностики ILAR и стратегии лечения [34, 71].

В международных клинических рекомендациях стран Европы и Северной Америки [57, 63] основное внимание уделяется стратегиям лечения сЮА, что отличается от российских клинических рекомендаций, в которых в равной степени охватываются все этапы оказания медицинской помощи детям: диагностические исследования на этапе установления диагноза, в том числе дифференциальная диагностика, при уже установленном диагнозе сЮА, лечение заболевания и его осложнений, контроль эффективности и безопасности терапии в амбулаторных и стационарных условиях [1, 15].

Проведение широкого дифференциально-диагностического поиска, рекомендованное Kumar и соавт. [45, 95] и Shenoi и соавт. [90] в 2016 году, еще раз подтвердило, что диагноз сЮИА является диагнозом исключения,

и для того, чтобы его установить, необходимо исключать различные инфекционные заболевания и злокачественные новообразования [26, 102].

Проведенное нами исследование наглядно демонстрирует улучшение качества оказания медицинской помощи детям с юношеским артритом с системным началом в Российской Федерации что, по нашему мнению, ассоциировано с созданием детской ревматологической службы, совершенствованием нормативно-правовой базы и внедрением клинических рекомендаций в работу практикующих врачей.

Оцениваемые в исследовании временные промежутки четко отражают зависимость объема диагностических исследований, проводимых на этапе установления диагноза, от наличия документов, регламентирующих оказание медицинской помощи детям с ревматическими заболеваниями.

До 2011 г. диагностические исследования в большинстве своем представлены «классическим клиническим минимумом»: анализ крови биохимический общетерапевтический, общий (клинический) анализ крови развернутый, определение уровня СРБ в сыворотке крови, коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза), эхокардиография (ЭхоКГ), комплексное ультразвуковое исследование (УЗИ) внутренних органов, КТ органов грудной полости. Перечисленные лабораторные исследования проведены более чем 50%, инструментальные – менее 40% пациентов, обследованных в данном периоде.

Утверждение Порядка и Стандартов (в 2012 г.) значительно изменило направление развития медицинской помощи детям с ревматическими заболеваниями, в частности с сЮА, увеличив долю пациентов, обследованных «в полном объеме», в среднем на 20-30% по сравнению с предыдущим периодом, что, по нашему мнению, является следствием развития детской ревматологической службы, положившей начало

формированию профессионального сообщества, сконцентрированного на повышении осведомленности «детских» ревматологов о сЮА.

Разработка и внедрение клинических рекомендаций, и утверждение Приказа МЗ РФ 203н (2015-2017гг.), в которых содержится четкий, последовательный перечень необходимых диагностических исследований и условий, в которых их следует проводить, определили выбор следующего периода для проведения анализа. В период с 2017 по 2020 гг., после разработки и внедрения клинических рекомендаций и утверждения Приказа МЗ РФ 203н по сравнению с предыдущими временными промежутками число пациентов, объем исследований, у которых приблизился к рекомендуемому, составил от 40% до 80%, что свидетельствует о значимом повышении качества оказания медицинской помощи детям с юношеским артритом с системным началом после появления клинических рекомендаций, актуализация которых в 2021 году обеспечила еще более значимое увеличение объема исследований до 90% и повысила настороженность в отношении онкологического поиска и других «масок» сЮА.

Суммарный анализ показал, что совершенствование нормативной базы обеспечило повышение качества диагностики юношеского артрита с системным началом: после утверждения Приказа №203н (2017 г.) и актуализации клинических рекомендаций (2021 г.) в целом по Российской Федерации объем лабораторных исследований, выполненных на этапе первичной диагностики, увеличился с 24,2% до 73,5%, инструментальных – с 18,4% до 63,2%; в расчете на одного пациента – в 3 и 9 раз, соответственно.

Однако, несмотря на вступление в силу нормативных документов, регламентирующих оказание медицинской помощи детям с ревматическими заболеваниями, сохранялись достоверные различия качества обследования в ряде федеральных округов Российской Федерации

в сравнении со среднероссийским показателем: в ПФО, УФО, ДФО объем лабораторных исследований составил, соответственно, 80,2%, 82,9%, 90,5% от должного и достоверно превышал среднероссийский – 73,5% ($p=0,002$; $p=0,000$; $p=0,000$, соответственно); в ЦФО, СЗФО, СибФО – соответственно, 67,6%, 59,3%, 66,7% от должного и был достоверно меньше среднероссийского ($p=0,002$; $p=0,001$; $p=0,04$).

В 2021 г. на основе актуализированных клинических рекомендаций разработан и утвержден новый Стандарт, который включает 30 моделей пациента с сЮА, весь необходимый объем лабораторных, инструментальных и иных исследований начиная с этапа первичной диагностики (в том числе – дифференциальной), инициации терапии и ее проведения с применением всех современных противоревматических препаратов, включая генно-инженерные биологические агенты и ингибиторы янус-киназ; смены терапии, контроля ее эффективности и безопасности, профилактики обострений и развития осложнений самого заболевания и противоревматических препаратов, ведения пациентов с нежелательными явлениями в стационарных и амбулаторных условиях.

Юношеский артрит с системным началом является орфанным заболеванием и при его лечении применяются дорогостоящие лекарственные препараты – в частности, генно-инженерные биологические агенты. В связи с этим, согласно Постановлению Правительства Российской Федерации №1416 от 29.11.2018 г., все пациенты с установленным диагнозом сЮА должны быть включены в Федеральный Регистр¹⁶.

¹⁶ Постановление Правительства РФ №1416 от 29.11.2018 г. «О порядке организации обеспечения лекарственными препаратами лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, гемолитико-уремическим синдромом, юношеским артритом с системным началом, мукополисахаридозом I, II и VI типов, апластической анемией неуточненной, наследственным дефицитом факторов II (фибриногена), VII (лабильного), X (Стюарта - Прауэра), лиц после трансплантации органов и (или) тканей, а также о признании утратившими силу некоторых актов

Создание Регистра, в первую очередь, было обусловлено необходимостью обеспечения лекарственными препаратами пациентов с заболеваниями, включенными в перечень жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, в частности, юношеским артритом с системным началом. В связи с этим состав показателей Федерального Регистра ограничен и в соответствии с п.8 44 статьи Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»¹⁷ содержит следующие данные:

- 1) страховой номер индивидуального лицевого счета гражданина в системе обязательного пенсионного страхования (при наличии);
- 2) фамилия, имя, отчество, а также фамилия, которая была у гражданина при рождении;
- 3) дата рождения;
- 4) пол;
- 5) адрес места жительства;

Правительства Российской Федерации» (вместе с «Правилами организации обеспечения лекарственными препаратами лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипопитарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, гемолитико-уремическим синдромом, юношеским артритом с системным началом, мукополисахаридозом I, II и VI типов, апластической анемией неуточненной, наследственным дефицитом факторов II (фибриногена), VII (лабильного), X (Стюарта - Прауэра), лиц после трансплантации органов и (или) тканей», «Правилами ведения федерального регистра лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипопитарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, гемолитико-уремическим синдромом, юношеским артритом с системным началом, мукополисахаридозом I, II и VI типов, апластической анемией неуточненной, наследственным дефицитом факторов II (фибриногена), VII (лабильного), X (Стюарта - Прауэра), лиц после трансплантации органов и (или) тканей»)"

¹⁷ Пункт 8 статьи 44 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2011, N 48, ст. 6724; 2013, N 27, ст. 3459, 3477; N 30, ст. 4038; N 48, ст. 6165; 2014, N 23, ст. 2930; 2015, N 14, ст. 2018; N 29, ст. 4356; 2017, N 31, ст. 4791; 2018, N 53, ст. 8415; 2019, N 10, ст. 888; 2020, N 14, ст. 2023; N 31, ст. 5030; N 52, ст. 8584) (далее - Федеральный закон № 323-ФЗ).

- 6) серия и номер паспорта (свидетельства о рождении) или удостоверения личности, дата выдачи указанных документов;
- 7) дата включения в указанный федеральный регистр;
- 8) диагноз заболевания (состояния);
- 9) иные сведения, определяемые Правительством Российской Федерации

Безусловно, создание Регистра позволило сконцентрировать информацию о пациентах с сЮА в единой электронной базе, организовать их непрерывное лекарственное обеспечение за счет средств бюджетов различных уровней.

Анализ данных, имеющихся в Регистре, позволил нам установить, что совершенствование нормативно-правовой базы организации оказания медицинской помощи и внедрение клинических рекомендаций достоверно повышает полноту и качество обследования пациентов с ЮА на этапе ранней диагностики, а значит и улучшает прогноз этого тяжелого заболевания.

При этом, учитывая ограниченные цели, ради достижения которых создавался Регистр, имеющихся в нем данных недостаточно для оценки многих важнейших показателей качества и доступности медицинской помощи, эффективности и безопасности терапии. Регистр не содержит информацию об особенностях течения заболевания, клинических проявлениях, показателях лабораторной и инструментальной диагностики, данных о проводимой противоревматической терапии и ее отдаленных результатах в формате, удобном для анализа в режиме «реального времени» – доступны только выписные эпикризы в виде текстовых документов.

Несмотря на большое значение Регистра, проведенное нами исследование, демонстрирует необходимость его дальнейшего непрерывного совершенствования с учетом процессов информатизации

здравоохранения, которая активно проводится на всей территории Российской Федерации. Интеграция Регистра с другими подсистемами Единой государственной информационной системы здравоохранения и региональными информационными системами, полноценное внедрение единой электронной медицинской карты, безусловно позволит, наряду с совершенствованием нормативной базы и постоянной актуализацией клинических рекомендаций, повысить качество оказания медицинской помощи пациентам с ЮА, обеспечит ее доступность и преемственность.

Повышение качества и доступности медицинской помощи является сегодня приоритетной задачей российского здравоохранения. Для ее решения необходимо, помимо прочего, добиваться улучшения и выравнивания этих показателей на всей территории нашей страны. Наблюдаемый сегодня полиморфизм уровня медицинской помощи в различных федеральных округах Российской Федерации связан с различиями половозрастного состава населения, структуры заболеваемости, климатическими, географическими особенностями федеральных округов и транспортной доступности медицинских организаций.

Анализ качества медицинской помощи детям по профилю «ревматология», его зависимость от места жительства пациента и расположения медицинской организации, оказывающей помощь, представляется крайне актуальным как для определения имеющихся различий и выявления их причин, так и для поиска путей повышения качества и доступности медицинской помощи. Полученная информация поможет в краткосрочной перспективе модифицировать локальные алгоритмы маршрутизации «трудного» пациента на каждом из этапов его обследования и лечения, избежать временных потерь для больного и экономических издержек для системы здравоохранения. В долгосрочной перспективе полноценный анализ ситуации будет способствовать

эффективной модернизации материально-технической базы системы здравоохранения на всей территории России.

ВЫВОДЫ

1. Совершенствование нормативной базы, регламентирующей оказание медицинской помощи детям с ревматическими заболеваниями (Порядки, Стандарты), и клинических рекомендаций обеспечило эволюцию диагностики юношеского артрита с системным началом, который, как правило, дебютирует с симптомов, характерных не только для ювенильного артрита, но и для других ревматических, аутовоспалительных, инфекционных, онкологических и онкогематологических заболеваний, что приводит к ошибкам диагностики, поздней госпитализации в профильные отделения и ухудшает прогноз.

2. Особенности юношеского артрита с системным началом у пациентов Федерального Регистра, получавших биологические препараты, включали: дебют в возрасте от 2 мес. до 17,5 лет (Me 4,87г.); у 50% – до 5 лет; отсутствие зависимости частоты развития от пола ребенка и триггерных факторов – у 87% пациентов; наличие клинических и лабораторных проявлений, характерных для других ревматических и неревматических заболеваний: фебрильная лихорадка (98%), артралгии (92%), пятнистая сыпь (80,7%), гепато- и/или спленомегалия (60,6%), лимфаденопатия (41,3%), серозит (21,4%), артрит (76,4%); гипохромная анемия (93,1%), нейтрофильный лейкоцитоз (83,6%), тромбоцитоз (68,1%); повышение сывороточной концентрации СРБ (99,9%) и СОЭ (93,8%);

3. Вторичный гемофагоцитарный синдром в дебюте юношеского артрита с системным началом развился у 13% пациентов, включенных в исследование, и характеризовался тяжелым течением с выраженной гиперферритинемией (Me 1963,5 нг/мл); цитопенией: односторковой (69,2%), двухсторонковой (22,4%), трехсторонковой (8,4%); гипофибриногенемией (36,6%), повышением активности АЛТ, АСТ, ЛДГ, концентрации триглицеридов в сыворотке крови у 61,8%; 61,8%; 87,5% и 71,2% пациентов, соответственно.

4. В дебюте заболевания более одной трети пациентов обращались в амбулаторную медицинскую организацию, половина – госпитализирована в непрофильные отделения, все – в ревматологическое отделение; ошибочный диагноз на амбулаторном этапе и в непрофильном отделении установлен всем пациентам (половине – различные инфекционные патологии, одной трети – аллергические заболевания, одной четверти – лихорадка неясного генеза), в ревматологическом отделении – 14,2% (другое ревматическое заболевание).

5. Вступление в силу нормативных документов, регламентирующих оказание медицинской помощи детям с ревматическими заболеваниями (Порядков, Стандартов), и клинических рекомендаций существенно повлияло на сроки верификации диагноза системного ЮА и госпитализации пациентов в федеральный/региональный центр: после утверждения Порядка и Стандартов (2012-2016 гг.) медиана длительности первичной диагностики достоверно сократилась с 5,7 до 2,8 мес., периода до госпитализации в федеральный/региональный центр – с 29,4 до 9,1 мес. с момента дебюта заболевания и составила 2,1 и 2,6 мес., соответственно, после утверждения Приказа №203н (2017 г.) и актуализации клинических рекомендаций (2021 г.).

6. Несмотря на вступление в силу нормативной базы сохранялись достоверные различия в ряде федеральных округов Российской Федерации в сравнении со среднероссийским показателем в сроках верификации диагноза и длительности периода до госпитализации в федеральный/региональный центр от момента дебюта заболевания: после утверждения Приказа №203н (2017 г.) и актуализации клинических рекомендаций (2021 г.) в ЦФО диагноз устанавливался и дети госпитализировались в федеральный/региональный центр в достоверно более ранние сроки – через 1,2 и 1,1 мес. ($p=0,009$; $p=0,000$), соответственно; в СибФО – в достоверно более поздние – в среднем через 11,2 и 13,1 мес. ($p=0,001$), соответственно.

7. Несмотря на увеличение числа обращений в амбулаторную медицинскую организацию и уменьшение количества госпитализаций в непрофильные отделения, частота ошибочных диагнозов в дебюте заболевания после актуализации клинических рекомендаций не изменилась на амбулаторном этапе и в непрофильных отделениях, но значительно снизилась при госпитализации в ревматологическое отделение – с 16,9% (период с 1971 по 2011 гг.) до 5,6%, $p=0,006$ (период с 2021 по 2022 гг.).

8. Совершенствование нормативной базы обеспечило повышение качества диагностики юношеского артрита с системным началом: после утверждения Приказа №203н (2017 г.) и актуализации клинических рекомендаций (2021 г.) в целом по Российской Федерации объем лабораторных исследований, выполненных на этапе первичной диагностики, увеличился с 24,2% до 73,5%, инструментальных – с 18,4% до 63,2%; в расчете на одного пациента – в 3 и 9 раз, соответственно.

9. Ни в одном ФО объем диагностических исследований не достиг соответствия клиническим рекомендациям, при этом качество обследования достоверно различалось на территории Российской Федерации: объем лабораторных исследований в ПФО, УФО, ДФО достоверно превышал среднероссийский (73,5%) и составил, 80,2%, 82,9%, 90,5% от должного, соответственно ($p=0,002$; $p=0,000$; $p=0,000$); был достоверно ниже в ЦФО, СЗФО, СибФО – 67,6%, 59,3%, 66,7% от должного, соответственно ($p=0,002$; $p=0,001$; $p=0,04$); объем инструментальных исследований в ДФО и ПФО достоверно превышал среднероссийский (63,2%) и составил 83,5% и 69,8% от должного, соответственно ($p=0,000$ $p=0,006$); в СЗФО, СибФО и СКФО был достоверно ниже - 44,4%, 51,9% и 52,8% от должного, соответственно ($p=0,000$, $p=0,006$, $p=0,005$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Программы высшего образования (специалитета, ординатуры) а также программы повышения квалификации и профессиональной переподготовки по специальности «Педиатрия», дополнительного профессионального образования по специальностям «Инфекционные болезни» и «Онкология» дополнить модулем «Детская ревматология».

Дети со стойкой лихорадкой длительностью более 2 недель в сочетании с одним или более из перечисленных признаков: кратковременная (летучая) эритематозная сыпь, генерализованная лимфаденопатия, гепатомегалия и (или) спленомегалия, серозит (перикардит и (или) плеврит, и (или) перитонит) с артритом или без должны направляться на консультацию врача-ревматолога, в том числе с применением дистанционных технологий.

При подозрении на юношеский артрит с системным началом дальнейшее обследование проводится в условиях ревматологического отделения или многопрофильного стационара, имеющего ревматологические койки.

С целью повышения качества и сокращения сроков диагностики юношеского артрита с системным началом, обеспечения своевременного начала терапии и улучшения прогноза рекомендуется дополнить Федеральный регистр – составную часть единой государственной информационной системы здравоохранения (ЕГИСЗ) параметрами мониторинга в соответствии с Постановлением Правительства Российской Федерации № 140¹⁸.

¹⁸ Постановление Правительства Российской Федерации от 09.02.2022 № 140 "О единой государственной информационной системе в сфере здравоохранения"

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- EULAR – European League Against Rheumatism,
HLA-B27 – human leukocyte antigen subtype B27, лейкоцитарный антиген человека
ILAR – International League of Associations for Rheumatology (Международная лига ревматологических ассоциаций)
IQR – Interquartile range, интерквартильный размах
АКР – Американская коллегия ревматологов
АНФ – антинуклеарный фактор
БМПРП – болезнь-модифицирующие противоревматические препараты
ДФО – Дальневосточный федеральный округ
ГИБП – генно-инженерный биологический препарат
ГКС – глюкокортикостероиды
ИЛ – интерлейкин
МРТ –магнитно-резонансная томография
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
ПФО – Поволжский федеральный округ
РФ – ревматоидный фактор
СЗФО – Северо-Западный федеральный округ
СибФО – Сибирский федеральный округ
СКФО – Северо-Кавказский федеральный округ
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
СРБ – С-реактивный белок
сЮА – системный юношеский артрит
УЗИ –ультразвуковое исследование
УФО – Уральский федеральный округ
ЦФО – Центральный федеральный округ
ЮА – юношеский (ювенильный) артрит
ЮИА – ювенильный идиопатический артрит
ЮФО – Южный федеральный округ

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева Е.И., Дворяковская Т.М., Шилькрот И.Ю. Клинические рекомендации. Юношеский артрит с системным началом. [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/26_2 (дата обращения 15.02.2024).
2. Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения: Руководство для врачей, преподавателей, научных сотрудников. Под общей редакцией А.А. Баранова. М. - ВЕДИ, 2007; С. 368. / Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф.,.
3. Баранов А. А., Алексеева Е.И., Валиева С.И. Детская Ревматология : Атлас. 2nd ed. ПедиатрЪ; 2015. / Баранов А. А., Алексеева Е.И., Валиева С.И.,.
4. Ботова М.С. [и др.]. Сравнительная оценка соответствия клиническим рекомендациям объема обследования, выполненного в федеральных округах Российской Федерации на этапе первичной диагностики юношеского артрита с системным началом, по данным Федерального регистра Минздрава России // Вопросы практической педиатрии. 2024. С. 7–20.
5. Alekseeva Ye. L. [и др.]. Features of the Drug Therapy of Children with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: Analysis Results of the All-Russian Register of the Union of Pediatricians of Russia // Current pediatrics. 2016. № 1 (15). С. 59–67.
6. Alexeeva E. I. [и др.]. Characteristics of the Disease Progression and Hospital Treatment of Children with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: First Results from the Analysis of the All-Russian Register of the Union of Pediatricians of Russia // Current pediatrics. 2016. № 6 (14). С. 661–673.
7. Aljaberi N. [и др.]. The use of S100 proteins testing in juvenile idiopathic arthritis and autoinflammatory diseases in a pediatric clinical setting: a retrospective analysis // Pediatric Rheumatology Online Journal. 2020. № 1 (18). С. 7.
8. Aytaç S. [и др.]. Macrophage activation syndrome in children with systemic juvenile idiopathic arthritis and systemic lupus erythematosus // Rheumatology International. 2016. № 10 (36). С. 1421–1429.
9. Batthish M. [и др.]. A new Canadian inception cohort for juvenile idiopathic arthritis: The Canadian Alliance of Pediatric Rheumatology Investigators Registry // Rheumatology (Oxford, England). 2020. № 10 (59). С. 2796–2805.

10. Behrens E. M. [и др.]. Evaluation of the presentation of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis: data from the Pennsylvania Systemic Onset Juvenile Arthritis Registry (PASOJAR) // *The Journal of Rheumatology*. 2008. № 2 (35). С. 343–348.
11. Bethencourt Baute J. J. [и др.]. Persistence and adverse events of biological treatment in adult patients with juvenile idiopathic arthritis: results from BIOBADASER // *Arthritis Research & Therapy*. 2018. № 1 (20). С. 227.
12. Beukelman T. [и др.]. First-line options for systemic juvenile idiopathic arthritis treatment: an observational study of Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Consensus Treatment Plans // *Pediatric Rheumatology Online Journal*. 2022. № 1 (20). С. 113.
13. Bielak M. [и др.]. IL-6 blockade in systemic juvenile idiopathic arthritis – achievement of inactive disease and remission (data from the German AID-registry) // *Pediatric Rheumatology*. 2018. № 1 (16). С. 22.
14. Botova M. S. [и др.]. Characteristics of systemic juvenile idiopathic arthritis in patients receiving biologicals: the results of the analysis of the Federal Russian Register // *Voprosy praktičeskoj pediatrii*. 2023. № 3 (18). С. 25–36.
15. Botova M. S. [и др.]. Compliance with the clinical recommendations for the scope of diagnostic studies at the stage of establishing a diagnosis in patients with juvenile arthritis with systemic onset included in the Federal Register of the Ministry of Health of the Russian Federation // *Voprosy praktičeskoj pediatrii*. 2023. № 6 (18). С. 8–26.
16. Bruck N., Schnabel A., Hedrich C. M. Current understanding of the pathophysiology of systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA) and target-directed therapeutic approaches // *Clinical Immunology (Orlando, Fla.)*. 2015. № 1 (159). С. 72–83.
17. Consolaro A. [и др.]. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis // *Arthritis Care & Research*. 2009. № 5 (61). С. 658–666.
18. Correll C. K. [и др.]. Occurrence of adverse events and change in disease activity after initiation of etanercept in paediatric patients with juvenile psoriatic arthritis in the CARRA Registry // *RMD Open*. 2023. № 2 (9). С. e002943.
19. Davies R. [и др.]. Medically Significant Infections Are Increased in Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis Treated With Etanercept: Results From the

British Society for Paediatric and Adolescent Rheumatology Etanercept Cohort Study // *Arthritis & Rheumatology*. 2015. № 9 (67). С. 2487–2494.

20. De Benedetti F. [и др.]. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis // *The New England Journal of Medicine*. 2012. № 25 (367). С. 2385–2395.

21. De Benedetti F. [и др.]. Efficacy and safety of emapalumab in macrophage activation syndrome // *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2023. № 6 (82). С. 857–865.

22. Demir S. [и др.]. Tocilizumab treatment in juvenile idiopathic arthritis patients: A single center experience // *The Turkish Journal of Pediatrics*. 2019. № 2 (61). С. 180–185.

23. Deslandre C. [Juvenile idiopathic arthritis: Definition and classification] // *Archives De Pediatrie: Organe Officiel De La Societe Francaise De Pediatrie*. 2016. № 4 (23). С. 437–441.

24. DeWitt E. M. [и др.]. Consensus treatment plans for new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis // *Arthritis Care & Research*. 2012. № 7 (64). С. 1001–1010.

25. Eloseily E. M. [и др.]. Benefit of Anakinra in Treating Pediatric Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis // *Arthritis & Rheumatology* (Hoboken, N.J.). 2020. № 2 (72). С. 326–334.

26. Erkens R. [и др.]. Pathogenesis and Treatment of Refractory Disease Courses in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: Refractory Arthritis, Recurrent Macrophage Activation Syndrome and Chronic Lung Disease // *Rheumatic Diseases Clinics of North America*. 2021. № 4 (47). С. 585–606.

27. For the CARRA Registry Investigators [и др.]. The new Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) registry: design, rationale, and characteristics of patients enrolled in the first 12 months // *Pediatric Rheumatology*. 2017. № 1 (15). С. 30.

28. Gattorno M. AUTOINFLAMMATORY DISEASES IN CHILDREN (The Lecture from 18th of September 2013, Conference «Topical Problems of Diagnostics and Treatment of Juvenile Rheumatoid Arthritis» (18–20 of September, 2013, St. Petersburg)) // *Current pediatrics*. 2014. № 2 (13). С. 55.

29. Giancane G. [и др.]. Opportunistic infections in immunosuppressed patients with juvenile idiopathic arthritis: analysis by the Pharmachild Safety Adjudication Committee // *Arthritis Research & Therapy*. 2020. № 1 (22). С. 71.
30. Gohar F. [и др.]. Molecular signature characterisation of different inflammatory phenotypes of systemic juvenile idiopathic arthritis // *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2019. № 8 (78). С. 1107–1113.
31. Grevich S., Shenoi S. Update on the management of systemic juvenile idiopathic arthritis and role of IL-1 and IL-6 inhibition // *Adolescent Health, Medicine and Therapeutics*. 2017. (Volume 8). С. 125–135.
32. Guzman J. [и др.]. The outcomes of juvenile idiopathic arthritis in children managed with contemporary treatments: results from the ReACCh-Out cohort // *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015. № 10 (74). С. 1854–1860.
33. Hata T. [и др.]. Biologic Disease-Modifying and Other Anti-Rheumatic Drugs Use in Patients with Moderate-to-Severe Juvenile Idiopathic Arthritis Based on a Japanese Nationwide Claims Database // *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2022. (Volume 18). С. 843–853.
34. Hinze C. H. [и др.]. Practice and consensus-based strategies in diagnosing and managing systemic juvenile idiopathic arthritis in Germany // *Pediatric Rheumatology*. 2018. № 1 (16). С. 7.
35. Horák P. [и др.]. Abatacept and its use in the treatment of rheumatoid arthritis (RA) in the Czech Republic-data from the ATTRA registry // *Clinical Rheumatology*. 2013. № 10 (32). С. 1451–1458.
36. Ilowite N. T. [и др.]. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the efficacy and safety of rilonacept in the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis // *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.)*. 2014. № 9 (66). С. 2570–2579.
37. Ishikawa S. [и др.]. Abnormal expression of the genes involved in cytokine networks and mitochondrial function in systemic juvenile idiopathic arthritis identified by DNA microarray analysis // *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009. № 2 (68). С. 264–272.
38. Janow G. [и др.]. The Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Cohort of the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Registry: 2010–2013 // *The Journal of Rheumatology*. 2016. № 9 (43). С. 1755–1762.

39. Kearsley-Fleet L. [и др.]. Factors associated with choice of biologic among children with Juvenile Idiopathic Arthritis: results from two UK paediatric biologic registers // *Rheumatology (Oxford, England)*. 2016. № 9 (55). С. 1556–1565.
40. Kearsley-Fleet L. [и др.]. Frequency of biologic switching and the outcomes of switching in children and young people with juvenile idiopathic arthritis: a national cohort study // *The Lancet Rheumatology*. 2020. № 4 (2). С. e217–e226.
41. Kessel C. [и др.]. Proinflammatory Cytokine Environments Can Drive Interleukin-17 Overexpression by γ/δ T Cells in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis // *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.)*. 2017. № 7 (69). С. 1480–1494.
42. Klein A. [и др.]. Long-term surveillance of biologic therapies in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: data from the German BIKER registry // *Rheumatology*. 2020. № 9 (59). С. 2287–2298.
43. Klotsche J. [и др.]. Outcome and Trends in Treatment of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis in the German National Pediatric Rheumatologic Database, 2000–2013 // *Arthritis & Rheumatology*. 2016. № 12 (68). С. 3023–3034.
44. Kudela H. [и др.]. Comparative study of Interleukin-18 (IL-18) serum levels in adult onset Still's disease (AOSD) and systemic onset juvenile idiopathic arthritis (sJIA) and its use as a biomarker for diagnosis and evaluation of disease activity // *BMC rheumatology*. 2019. (3). С. 4.
45. Kumar S. Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: Diagnosis and Management // *The Indian Journal of Pediatrics*. 2016. № 4 (83). С. 322–327.
46. Lainka E. [и др.]. Translational research network and patient registry for auto-inflammatory diseases // *Rheumatology (Oxford, England)*. 2011. № 1 (50). С. 237–242.
47. Lainka E. [и др.]. Experiences with IL-1 blockade in systemic juvenile idiopathic arthritis – data from the German AID-registry // *Pediatric Rheumatology*. 2021. № 1 (19). С. 38.
48. Lauper K. [и др.]. Effectiveness of TNF-inhibitors, abatacept, IL6-inhibitors and JAK-inhibitors in 31 846 patients with rheumatoid arthritis in 19 registers from the «JAK-pot» collaboration // *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2022. № 10 (81). С. 1358–1366.
49. Lee J. J. Y., Schneider R. Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis // *Pediatric Clinics of North America*. 2018. № 4 (65). С. 691–709.

50. Lerkvaleekul B., Vilaiyuk S. Macrophage activation syndrome: early diagnosis is key // *Open Access Rheumatology: Research and Reviews*. 2018. (10). С. 117–128.
51. Lomater C. [и др.]. Systemic onset juvenile idiopathic arthritis: a retrospective study of 80 consecutive patients followed for 10 years // *The Journal of Rheumatology*. 2000. № 2 (27). С. 491–496.
52. Mannion M. L. [и др.]. Investigation of Inactive Disease States Among Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis in the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Registry // *ACR Open Rheumatology*. 2022. № 9 (4). С. 825–831.
53. Martini A. Systemic juvenile idiopathic arthritis // *Autoimmunity Reviews*. 2012. № 1 (12). С. 56–59.
54. Martini A. [и др.]. Toward New Classification Criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis: First Steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus // *The Journal of Rheumatology*. 2019. № 2 (46). С. 190–197.
55. Meißner Y., Strangfeld A. [Latest findings from the RABBIT register] // *Zeitschrift Fur Rheumatologie*. 2022. № 2 (81). С. 100–109.
56. Minoia F. [и др.]. Clinical features, treatment, and outcome of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a multinational, multicenter study of 362 patients // *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.)*. 2014. № 11 (66). С. 3160–3169.
57. Mitrovic S. [и др.]. Adult-onset Still's disease or systemic-onset juvenile idiopathic arthritis and spondyloarthritis: overlapping syndrome or phenotype shift? // *Rheumatology (Oxford, England)*. 2022. № 6 (61). С. 2535–2547.
58. Monti S. [и др.]. Factors influencing the choice of first- and second-line biologic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: real-life data from the Italian LORHEN Registry // *Clinical Rheumatology*. 2017. № 4 (36). С. 753–761.
59. Niewerth M. [и др.]. Biologikatherapie der juvenilen idiopathische Arthritis im jungen Erwachsenenalter: Übergang von der pädiatrischen in die Erwachsenenversorgung // *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2014. № 6 (73). С. 532–540.

60. Nigrovic P. A. Review: is there a window of opportunity for treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis? // *Arthritis & Rheumatology* (Hoboken, N.J.). 2014. № 6 (66). С. 1405–1413.
61. Nigrovic P. A. Autoinflammation and autoimmunity in systemic juvenile idiopathic arthritis // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2015. № 52 (112). С. 15785–15786.
62. Nigrovic P. A. [и др.]. Bayesian comparative effectiveness study of four consensus treatment plans for initial management of systemic juvenile idiopathic arthritis: FiRst-Line Options for Systemic juvenile idiopathic arthritis Treatment (FROST) // *Clinical Trials* (London, England). 2018. № 3 (15). С. 268–277.
63. Onel K. B. [и др.]. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Oligoarthritis, Temporomandibular Joint Arthritis, and Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis // *Arthritis & Rheumatology*. 2022. № 4 (74). С. 553–569.
64. Onel K., Rumsey D. G., Shenoi S. Juvenile Idiopathic Arthritis Treatment Updates // *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2021. № 4 (47). С. 545–563.
65. Otten M. H. [и др.]. Trends in prescription of biological agents and outcomes of juvenile idiopathic arthritis: results of the Dutch national Arthritis and Biologics in Children Register // *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015. № 7 (74). С. 1379–1386.
66. Packham J. C., Hall M. A. Long-term follow-up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: functional outcome // *Rheumatology* (Oxford, England). 2002. № 12 (41). С. 1428–1435.
67. Park J. [и др.]. Comparing Canadian paediatric rheumatology practice to the 2019 ACR Juvenile Idiopathic Arthritis guidelines: results from the CAPRI Registry // *Rheumatology*. 2023. № 4 (62). С. 1616–1620.
68. Pavelka K. [и др.]. [15 years experience with biological therapy of inflammatory rheumatic diseases in Czech national register ATTRA] // *Casopis Lekarů Ceskych*. 2016. № 6 (155). С. 285–293.
69. Pettipher C., Benitha R. Tuberculosis in biologic users for rheumatic diseases: results from the South African Biologics Registry (SABIO) // *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020. № 2 (79). С. 292–299.

70. Petty R. E. [и др.]. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001 // *The Journal of Rheumatology*. 2004. № 2 (31). С. 390–392.
71. Petty R. E. [и др.]. *Textbook of pediatric rheumatology* / Petty R. E., Laxer R. M., Lindsley C. B., L. R. Wedderburn,, E. Mellins,.
72. Quartier P. [и др.]. A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial) // *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2011. № 5 (70). С. 747–754.
73. Quartier P. Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis/Pediatric Still’s Disease, a Syndrome but Several Clinical Forms: Recent Therapeutic Approaches // *Journal of Clinical Medicine*. 2022. № 5 (11). С. 1357.
74. Ravelli A. [и др.]. Macrophage activation syndrome as part of systemic juvenile idiopathic arthritis: diagnosis, genetics, pathophysiology and treatment // *Genes and Immunity*. 2012. № 4 (13). С. 289–298.
75. Ringold S. [и др.]. 2013 Update of the 2011 American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Recommendations for the Medical Therapy of Children With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Tuberculosis Screening Among Children Receiving Biologic Medications // *Arthritis Care & Research*. 2013. № 10 (65). С. 1551–1563.
76. Ringold S. [и др.]. The Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Consensus Treatment Plans: Toward Comparative Effectiveness in the Pediatric Rheumatic Diseases // *Arthritis & Rheumatology*. 2018. № 5 (70). С. 669–678.
77. Ringold S. [и др.]. Disease Recapture Rates After Medication Discontinuation and Flare in Juvenile Idiopathic Arthritis: An Observational Study Within the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Registry // *Arthritis Care & Research*. 2023. № 4 (75). С. 715–723.
78. Rintelen B. [и др.]. Validity of data collected in BIOREG, the Austrian register for biological treatment in rheumatology: current practice of bDMARD therapy in rheumatoid arthritis in Austria // *BMC musculoskeletal disorders*. 2016. № 1 (17). С. 358.

79. Rintelen B. [и др.]. Erratum to: Validity of data collected in BIOREG, the Austrian register for biological treatment in rheumatology: current practice of bDMARD therapy in rheumatoid arthritis in Austria // *BMC musculoskeletal disorders*. 2016. № 1 (17). С. 412.
80. Ruperto N. [и др.]. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis // *The New England Journal of Medicine*. 2012. № 25 (367). С. 2396–2406.
81. Ruperto N. [и др.]. Canakinumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis and active systemic features: results from the 5-year long-term extension of the phase III pivotal trials // *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2018. № 12 (77). С. 1710–1719.
82. Ruperto N., Martini A. Networking in paediatrics: the example of the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) // *Archives of Disease in Childhood*. 2011. № 6 (96). С. 596–601.
83. Sağ E. [и др.]. Systemic onset juvenile idiopathic arthritis: a single center experience // *The Turkish Journal of Pediatrics*. 2019. № 6 (61). С. 852–858.
84. Saha A. [и др.]. AA amyloidosis associated with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis // *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation*. 2013. № 4 (62). С. 834–838.
85. Sandborg C., Mellins E. D. A new era in the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis // *The New England Journal of Medicine*. 2012. № 25 (367). С. 2439–2440.
86. Sano T. [и др.]. Rituximab alone was effective for the treatment of a diffuse large B-cell lymphoma associated with hemophagocytic syndrome // *International Journal of Clinical Oncology*. 2007. № 1 (12). С. 59–62.
87. Schiappapietra B. [и др.]. Glucocorticoids in juvenile idiopathic arthritis // *Neuroimmunomodulation*. 2015. № 1–2 (22). С. 112–118.
88. Schulert G. S., Grom A. A. Pathogenesis of macrophage activation syndrome and potential for cytokine- directed therapies // *Annual Review of Medicine*. 2015. (66). С. 145–159.
89. Sebastiani M. [и др.]. Retention rate of a second line with a biologic DMARD after failure of a first-line therapy with abatacept, tocilizumab, or rituximab: results from the Italian GISEA registry // *Clinical Rheumatology*. 2021. № 10 (40). С. 4039–4047.

90. Shenoi S., Wallace C. A. Diagnosis and Treatment of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis // *The Journal of Pediatrics*. 2016. (177). С. 19–26.
91. Shimizu M. Macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis // *Immunological Medicine*. 2021. № 4 (44). С. 237–245.
92. Singh-Grewal D. [и др.]. Predictors of disease course and remission in systemic juvenile idiopathic arthritis: significance of early clinical and laboratory features // *Arthritis and Rheumatism*. 2006. № 5 (54). С. 1595–1601.
93. So M. W. [и др.]. Successful rituximab treatment of refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis and autoimmune hemolytic anemia associated with systemic lupus erythematosus // *Modern Rheumatology*. 2014. № 5 (24). С. 855–857.
94. Straalen J. W. van [и др.]. Prevalence of familial autoimmune diseases in juvenile idiopathic arthritis: results from the international Pharmachild registry // *Pediatric Rheumatology*. 2022. № 1 (20). С. 103.
95. Sudhakar M., Kumar S. Juvenile Idiopathic Arthritis // *Indian Journal of Pediatrics*. 2024.
96. Sullivan K. E. Pathogenesis of Pediatric Rheumatologic Diseases // *Pediatric Clinics of North America*. 2018. № 4 (65). С. 639–655.
97. Sur L. M. [и др.]. Investigations of cellular immunity in juvenile idiopathic arthritis // *Central-European Journal of Immunology*. 2019. № 1 (44). С. 92–96.
98. Tarp S. [и др.]. Efficacy and safety of biological agents for systemic juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials // *Rheumatology (Oxford, England)*. 2016. № 4 (55). С. 669–679.
99. Teh K. L. [и др.]. Outcomes and predictors of juvenile idiopathic arthritis in Southeast Asia: a Singapore longitudinal study over a decade // *Clinical Rheumatology*. 2021. № 6 (40). С. 2339–2349.
100. Thatayatikom A., Modica R., De Leucio A. Juvenile Idiopathic Arthritis Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024.
101. Toplak N., Blazina S., Avčín T. The role of IL-1 inhibition in systemic juvenile idiopathic arthritis: current status and future perspectives // *Drug Design, Development and Therapy*. 2018. (Volume 12). С. 1633–1643.

102. Towe C., Grom A. A., Schulert G. S. Diagnosis and Management of the Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Patient with Emerging Lung Disease // *Pediatric Drugs*. 2023. № 6 (25). С. 649–658.
103. Vandenhoute J., Wouters C. H., Matthys P. Natural Killer Cells in Systemic Autoinflammatory Diseases: A Focus on Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Macrophage Activation Syndrome // *Frontiers in Immunology*. 2019. (10). С. 3089.
104. Wagner-Weiner L. Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Complicated by Macrophage Activation Syndrome // *Pediatric Annals*. 2015. № 6 (44).
105. Wallace C. A. [и др.]. Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis // *The Journal of Rheumatology*. 2004. № 11 (31). С. 2290–2294.
106. Yasin S., Schulert G. S. Systemic juvenile idiopathic arthritis and macrophage activation syndrome: update on pathogenesis and treatment // *Current Opinion in Rheumatology*. 2018. № 5 (30). С. 514–520.